

Scholten, Theo

Disbui. Düsseldorf

1082

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zielesetzung	1
1. Zielesetzung	2
1.1. Medizinische Klinik und Poliklinik D	2
1.2. der Universität Düsseldorf	2
1.3. (Direktor: Professor Dr. G. Strohmeyer)	2
1.3.1. Gastrointestinale Faktoren	3
1.3.2. Umweltfaktoren wie Umweltverunreinigungen	4
1.3.3. Protective Mechanismen in der Pathogenese der Ulkuserkrankung	5
1.3.4. Aggressive Mechanismen in der Pathogenese der Ulkuserkrankung	6
2. Methodik	13
2.1. Bestimmung der Säuresekretion	13
2.1.1. Medikamentöse Ulkustherapie und ihre pathophysiologischen Grundlagen	14
2.1.2. Histamine	15
2.1.3.1. Inhibitorische Polyamine	16
2.1.3.2. Elektrische Verunstimmung	17
2.2. Gastrinbestimmung	20
2.2.1. Stimulation und Hemmung der Gastrinsekretion	20
2.2.2. Gastrin-Stimulation	20
2.2.3. Histamin-Test-Depot-Sekretin	21
2.2.4. Cholinerg-Test	21
2.3. Statistische Auswertung	22
2.4. Experimentelle Untersuchungen	24

Habilitationsschrift

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt

von

Theo Scholten

1982

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Zielsetzung	1
1. Einleitung	2
1.1. Definition des Ulcus pepticum	2
1.2. Epidemiologie	2
1.3. Pathogenetische Prinzipien der Ulkus- krankheit	3
1.3.1. Genetische Faktoren	3
1.3.2. Ulkuskrankheit und Umwelteinflüsse	6
1.3.3. Protektive Mechanismen in der Patho- genese der Ulkuskrankheit	7
1.3.4. Aggressive Mechanismen in der Patho- genese der Ulkuskrankheit	8
2. Methodik	23
2.1. Bestimmung der Säuresekretion	23
2.1.1. Basalmessung	24
2.1.2.1. Stimulation mit Pentagastrin	24
2.1.2.2. Peptone-Stimulation	25
2.1.2.3. Insulin-Hypoglykämie	26
2.1.2.4. Elektrische Vagusstimulation	27
2.2. Gastrinbestimmung	30
2.2.1. Stimulation und Hemmung der Gastrin- freisetzung	30
2.2.2. Calcium-Stimulation	30
2.2.3. Sekretin-Test-Depot-Sekretin	31
2.2.4. Glukagon-Test	31
2.3. Statistische Auswertung	32
3. Klinisch-experimentelle Untersuchungen und Ergebnisse	34
3.1. Die Wirkung intravenöser und peroraler Calciumgaben auf den Serumgastrinspiegel	34
3.1.1. Methodik	34
3.1.2. Diskussion	45
3.2. Sekretin	49
3.2.1. Einleitung	49

	Seite
3.2.2. Synthetisches Sekretin - natürliches Sekretin	49
3.2.3. Depot-Sekretin	53
3.2.3.1. Klinische Untersuchungen	58
3.2.3.2. Doppelblind-Multicenter-Studie	62
3.2.3.3. Intracutane Testung	74
3.2.3.4. Beeinflussung des Serumgastrinspiegels durch Depot-Sekretin - Möglichkeiten der Differentialdiagnose der Hypergastrinämie	78
3.2.3.5. Diskussion	90
3.3. Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten	94
3.3.1. Methodik	94
3.3.2. Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der Säuresekretion	96
3.4. Anticholinergica	105
3.4.1. Methodik	110
3.5. Ranitidin	125
3.5.1. Dosiswirkungskurve und Wirkungskinetik von Cimetidin und Ranitidin	126
3.5.1.1. Methodik	126
3.5.2. Postprandiale und nächtliche Säuresekretion nach Peptone-Stimulation unter Ranitidin, Pirenzepin und Ranitidin plus Pirenzepin	140
3.5.2.1. Methodik	141
3.6. Untersuchungen zur H^+ -Sekretion unter kombinierter Medikation mit einem H_2 -Rezeptor-Antagonisten und einem Anticholinergicum	154
3.6.1. Methodik	154
3.7. Untersuchungen zur intraoperativen Vagusreizung	162
3.7.1. Methodik	162
3.7.2. Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der intraoperativen elektrischen Vagusstimulation	167

	Seite
4. Diskussion	181
4.1. Histamin-H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	181
4.2. Anticholinergica	188
4.3. Kombinationstherapie mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten und Anticholinergica	194
4.4. Intraoperative elektrische Vagusreizung	199
5. Alternative Möglichkeiten in der Therapie des Ulcus pepticum	202
5.1. Prognose und Verlauf	202
5.2. Aspekte medikamentös-konservativer Therapie	205
5.2.1. Therapie mit Antacida	205
5.2.2. Möglichkeiten der Ulkustherapie mit Sekretin	206
5.2.3. Anticholinergica in der Ulkustherapie	210
5.2.4. Therapie mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	211
5.2.5. Operative Therapie der peptischen Ulkuskrankheit	217
5.2.6. Richtlinien zur Therapie des Ulcus duodeni	218
Zusammenfassung	220
Literaturverzeichnis	

Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen durch klinisch-experimentelle Untersuchungen die Wirkungen der wichtigsten konservativen Therapieformen auf die peptische Ulkuskrankheit unter Berücksichtigung ihres Einflusses auf den Serumgastrinspiegel und die Säuresekretion dargestellt werden. Untersucht werden Antacida, insbesondere Calciumhaltige Verbindungen, Sekretin, das erstmals als Depot-Form zur Verfügung steht, die Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin und Ranitidin, die Wirkung anticholinergischer Substanzen und die Möglichkeiten einer kombinierten Medikamentengabe. Als Modell zur isolierten Bestimmung des Vagusanteils an der H^+ - und Gastrinfreisetzung wird die elektrische intraoperative Vagusstimulation vorgestellt. Es wird versucht, mit diesem Stimulationsverfahren medikamentöse Angriffspunkte zu beschreiben.



1. EINLEITUNG

1.1. Definition des Ulcus pepticum

Als peptisches Ulkus bezeichnet man einen Schleimhautdefekt im Bereich des Verdauungstraktes, der durch die im Magen gebildete Säure und das Pepsin ständig benetzt wird. Während Erosionen, die ebenfalls "peptisch" unter Mitwirkung von Säure und Pepsin entstehen, sich auf die Muscularis mucosae beschränken, erfaßt das eigentliche peptische Ulkus die Submucosa bis zur Muscularis propria (Grossmann, 1980). Die häufigste Lokalisation sind der Bulbus duodeni und das präpylorische Antrum (Typ III nach Johnson, 1964). Peptische Ulcera treten jedoch auch im unteren Oesophagus, im Bereich des gesamten Magens und in Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffes in verschiedenen Darmabschnitten auf (Jejunum, Colon). Sehr selten sind Ulcera der säure- und pepsinproduzierenden Schleimhaut des Meckel'schen Divertikels.

1.2. Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen aus Großbritannien (1958 - 1972, Brown, 1976), den skandinavischen Ländern (Bonnievie, 1975a - c), den USA (1970 - 1978, Elashoff, 1980) und der Schweiz (1973 - 1976, Würsch, 1978) zeigen eine Abnahme der peptischen Ulkuskrankheit in den letzten zwei Jahrzehnten mit Verschiebung des Altersgipfels in das höhere Lebensalter. In allen Untersuchungen erkrankten Männer häufiger als Frauen, wobei für das Ulcus duodeni ein Verhältnis von 1,5 - 3,5 : 1 besteht. SONNENBERG und Mitarbeiter fanden für die Bundesrepublik Deutschland bei einer Analyse der Daten des Statistischen Bundesamtes und der Rentenversicherungsträger für den Zeitraum 1952 - 1978 keine Änderung der Häufigkeit und Schwere der peptischen Ulkuskrankheit (Fritsch, 1981).

Als bedeutungsvoll für die beobachteten Veränderungen in der Epidemiologie der Ulkuskrankheit werden übereinstimmend Umwelteinflüsse angesehen, wobei gesicherte Zusammenhänge noch fehlen.

1.3. Pathogenetische Prinzipien der Ulkuskrankheit

1.3.1. Genetische Faktoren

Der Vergleich der Prävalenz unter Verwandten eines Ulkuspatienten mit einem gleichartigen Kontrollkollektiv zeigt eine 2 - 3-fach höhere Frequenz peptischer Ulcera unter Verwandten ersten Grades (Doll, 1951, Monson, 1970, Jirasek, 1971). Die für das *Ulcus duodeni* durchgeführten Zwillingsuntersuchungen ergeben ein uneinheitliches Bild. Während EBERHARD nur eine niedrige Konkordanzrate sowohl bei monocygoten als auch dicygoten Zwillingen beobachtete, beschreiben andere Autoren Konkordanz zwischen 18,2 - 52,6 % für monocygote und 12,9 - 35,7 % für dicygote Zwillinge (Harvald, 1958, Eberhard, 1968, Gotlieb-Jensen, 1972). Alle Untersuchungen sind retrospektiv und vor der Endoskopieära durchgeführt worden und nur bedingt auswertbar (McConnel, 1980). Personen mit der Blutgruppe O haben eine 30 - 40 % höhere Inzidenz für das *Ulcus duodeni* als Personen mit anderen Blutgruppen, wobei zusätzlich noch eine Assoziation zum "non-secretor"-Status besteht (Aird, 1954, Clark, 1955 und 1956, Evans, 1961, Langman, 1973, Mourant, 1978). Zusätzlich zu diesen "klassischen" Befunden wurde in jüngster Zeit das genetische Konzept in der Pathogenese des peptischen Ulkus durch die Entdeckung sogenannter subklinischer Marker erweitert. An Stelle des Modells der polygenen oder multifaktoriellen Vererbung wurde von ROTTER das Konzept der genetischen Heterogenität zur Diskussion gestellt: eine klinische Störung - z.B. das peptische Ulkusleiden - stellt in Wirklichkeit eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen mit verschiedenen Ursachen dar, die sowohl genetisch als

auch nicht-genetisch bedingt sein können. Das resultierende ähnliche klinische Bild ist Ausdruck unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen (Rotter, 1977).

Besondere Bedeutung kommt dem erhöhten Serum-Pepsinogen I-Spiegel als genetischem Marker für die Ulkuskrankheit zu, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang vorliegt (Rotter, 1979a). Folgende Befunde sind als gesicherte subklinische, genetische Marker anzusehen:

- a) erhöhte Säuresekretion (Wormsley, 1974)
- b) Serum-Pepsinogen I (Rotter, 1979c)
- c) Magenentleerung (Rotter, 1979b, Lam, 1979, 1980a)
- d) postprandiale Gastrinantwort (Fritsch, 1974a).

Auf die Diskussion potentieller, subklinischer Marker wird in diesem Zusammenhang verzichtet (Rotter, 1980). Auf Grund der beschriebenen Befunde legen ROTTER und GROSSMAN dar, daß die genetische Prädisposition, ein peptisches Ulkus zu entwickeln nicht auf dem kumulativen Effekt multipler, additiver prädisponierender Gene beruht, von denen jedes einen kleinen Beitrag zur Ulkusentwicklung leistet - polygene, multifaktorielle Hypothese -, sondern daß es wahrscheinlich multiple Formen des Ulcus pepticum gibt, jede auf einer unterschiedlichen genetischen Basis, wobei folgende Klassifikation vorgeschlagen wird:

1. Peptische Ulcera in Verbindung mit seltenen genetischen Syndromen:
 - A. Multiple endokrine Adenomatose
Type I (Gastrinom)
 - B. Systemische Mastozytose
 - C. Tremor-nystagmus-ulcer syndrome
2. Ulcus ventriculi
3. Kombination von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni
4. Ulcus duodeni bei Hyperpepsinogenämie I:
 - A. Ohne postprandiale Hypergastrinämie
 - B. Mit postprandialer Hypergastrinämie
5. Ulcus duodeni mit Normopepsinogenämie I

6. Ulcus duodeni bei Kindern
7. Immunologische Formen des Ulcus duodeni
8. Ulcus pepticum in Verbindung mit anderen chronischen Erkrankungen:
 - A. Ulcus pepticum und chronische Lungen-
erkrankungen
 - B. Ulcus duodeni und Nephrolithiasis
 - C. Ulcus duodeni und coronare Herzerkrankung
 - D. Ulcus pepticum und Leberzirrhose
(Rotter, 1980)

1.3.2. Ulkuskrankheit und Umwelteinflüsse

Untersuchungen in Südafrika, die eine deutliche Zunahme des Ulcus duodeni ausschließlich unter der schwarzen Bevölkerung zeigen (Cooke, 1977) und der Schweiz, wo eine erhöhte Anfälligkeit für ein Ulcus duodeni bei jüngeren ungelernten Gastarbeitern nachgewiesen wurde, sprechen für einen Zusammenhang mit dem "Urbanisationsprozeß" (Würsch, 1978, Susser, 1967). Frauen, die neben der Versorgung des Haushaltes noch eine Berufstätigkeit ausüben, erkranken 2,5 mal häufiger als Frauen ohne diese Doppelbelastung (Mendeloff, 1974). Das Verhältnis Männer/Frauen hat sich in den letzten 40 Jahren zuungunsten der Frauen verschoben (Wastell, 1979). Der kurze Zeitraum, in dem diese epidemiologischen Veränderungen aufgetreten sind, spricht für umweltbedingte Einflüsse.

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Nikotin-, Alkohol- und Kaffeekonsum und dem Auftreten eines peptischen Ulkus wird kontrovers diskutiert (Friedman, 1974, Würsch, 1978, Peterson, 1977, Sonnenberg, 1981).

Bis auf das Aspirin, das beim Ulcus ventriculi zu einer Steigerung der Ulkuszinzidenz von 0,2 auf 1,3 % führt, konnte für alle übrigen sogenannten "ulcerogenen" Medikamente - Corticoide, Indometacin, Pyrazolon, Phenylbutazon - ein Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Ulcus pepticum nicht gesichert werden (Aspirin-Study, 1980, Levy, 1974, Cooke, 1980).

Die Bedeutung psychosomatischer Faktoren in der Pathogenese der Ulkuskrankheit ist unsicher, eine typische "Ulkuspersönlichkeit" ließ sich bisher nicht abgrenzen (Roth, 1955, Wieck, 1959, Overbeck, 1972).

1.3.3. Protektive Mechanismen in der Pathogenese der Ulkuskrankheit

a) Mucusproduktion

Während für das *Ulcus ventriculi* eine Reduktion der Biosynthese von Glykoproteinen in der Magenschleimhaut und damit einhergehend eine Verminderung der Schleimhautsekretion gezeigt werden konnte, wobei eine inverse Korrelation zwischen Schleimsekretion und Epithelzellumsatz besteht, ist die pathogenetische Bedeutung der Schleimsekretion für das *Ulcus duodeni* ungeklärt (Domschke, 1980a). Der aus der Pathogenese des *Ulcus ventriculi* bekannte Begriff der "Mucosabarriere", der die Fähigkeit der Schleimhaut beschreiben soll, sich vor aggressiven Substanzen zu schützen, ist in seiner Definition umstritten und weder für das *Ulcus ventriculi* noch für das *Ulcus duodeni* ausreichend belegt (Fromm, 1979).

b) Neutralisation

Die aus dem Magen in den Bulbus und das Duodenum gelangende Säure und das Pepsin werden durch das alkalische Sekret des Pankreas neutralisiert bzw. inaktiviert. pH-Messungen zeigen, daß im Magen normalerweise pH-Werte unter 3 vorliegen, distal der Einmündung des Pankreasganges finden sich nüchtern und postprandial Werte um pH 6 (Rune, 1973). Die im Bereich des Bulbus duodeni gemessenen Nüchternwerte liegen zwischen pH 1,4 und pH 6, postprandial ist die Schwankungsbreite mit pH 2,5 - 3,2 deutlich geringer. RHODES und PRESTWICH sowie BIRCHER et al. fanden zwischen Bulbusbasis und -spitze einen pH-Anstieg um 3 Einheiten, entsprechend einer Reduktion der H^+ -Konzentration um das 1000-fache (Bircher, 1965, Rhodes, 1966). Dieser Befund kann nur durch den Rückfluß des Galle- und Pankreassekretes in den Bulbus erklärt werden. Die Regulation der Bicarbonatsekretion erfolgt durch Sekretin. Experimentell in das Duodenum instillierte Salzsäure führt zu einer

Stimulation der Sekretinfreisetzung (Hansen, 1977, Müller, 1978). FAHRENKRUG et al. konnten durch Perfusion mit Pufferlösungen und pH-Messung im proximalen Duodenum zeigen, daß die Schwelle für die Sekretinfreisetzung zwischen pH 2 und pH 3 liegt. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Ulkuspatienten. Die Clearance-Rate für Säure war ebenfalls in beiden Gruppen gleich (Fahrenkrug, 1978, Schaffalitzky de Muckadell, 1979a + b).

1.3.4. Aggressive Mechanismen in der Pathogenese der Ulkuskrankheit

PROUT (zitiert nach Baron, 1978) konnte 1820 erstmals Salzsäure im Magensaft nachweisen. Die quantitative Erfassung der Säuresekretion begann mit der Entwicklung einer Magensonde durch von LEUBE im Jahre 1870 (von Leube, 1871). Der klassische Satz "ohne Säure kein Ulkus" hat auch heute nach Vorliegen unzähliger Untersuchungen zur Säuresekretion Gültigkeit (Schwartz, 1910).

Die Regulation der Parietalzellfunktion scheint in vivo durch die Wirkung von chemischen Transmittern zu erfolgen:

- a) Substanzen, die über den Blutweg in die Zelle gelangen, d.h., endokrin.
- b) Substanzen, die an den Nervenendigungen in der Mucosa freigesetzt werden, d.h., neurokrin und
- c) Substanzen, die innerhalb der Schleimhaut über den Extrazellulärraum an die Parietalzelle diffundieren, d.h., parakrin.

Die spezifischen chemischen Transmitter, die über diese Mechanismen zur Wirkung kommen, sind:

- a) Gastrin
- b) Acetylcholin
- c) Histamin und
- d) Somatostatin

Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der anderen gastrointestinalen Hormone - Sekretin, GIP (gastric inhibitory polypeptide), Pancreatic Polypeptide, Motilin, Glukagon, Substance P und Endorphine - ist noch weitgehend unklar und Gegenstand intensiver Forschung (Arnold, 1980). In vivo kommt es zu einer wechselseitigen Beeinflussung dieser Substanzen, wobei sich potenzierende Interaktionen zwischen Histamin und Gastrin und zwischen Histamin und Carbachol nachweisen lassen, nicht jedoch zwischen Carbachol und Gastrin (Berglinth, 1977). Offensichtlich wirken in vivo unter Basalbedingungen cholinerge und histaminerge Einflüsse auf die Basalzelle ein, die potenzierende Interaktionen zusätzlicher Stimuli ermöglichen (Soll, 1980a + b). Gastrin zeigt nur eine geringe Wirkung an der isolierten Parietalzelle, in Gegenwart von Histamin kommt es jedoch zu einer deutlichen Wirkungssteigerung (Grossman, 1978). Die Histamin-Wirkung an der isolierten Parietalzelle ist eng gekoppelt an die Stimulation der cyclischen AMP-Bildung (Wollin, 1979), die cholinerge Sekretion an den Einstrom extrazellulären Calciums (Douglas, 1976). Für Gastrin ist die Wirkung eines "second messenger"-Systems bisher nicht ausreichend belegt, die Stimulation der Sekretion durch Gastrin ist jedoch mindestens teilweise Ca^{++} -abhängig (Soll, 1980a).

Die H^+ -Konzentration im Magensaft beträgt das 3-4-millionenfache der Blut- und Gewebkonzentration, entsprechend einem pH-Sprung von pH 7,4 im Blut auf pH 0,8 im Magenumen. Die für dieses Konzentrationsgefälle erforderliche Energie wird durch aeroben Stoffwechsel unter Bildung energiereicher Phosphate gewonnen. Neben der Na-K-ATPase besitzt die Parietalzelle noch eine K-ATPase. Für jedes sezernierte H^+ wird ein Molekül HCO_3^- in das Interstitium abgegeben. Dieser Prozeß wird durch den hohen Karboanhydrasegehalt der Parietalzelle katalysiert (Grossman, 1978, Berglinth, 1980a + b). Hauptstimulus der Säuresekretion ist Histamin, das aus den Mastzellen freigesetzt wird (Lorenz, 1980) und über einen Adenylatcyclase-Komplex

mit Anstieg des cAMP Ca^{++} -unabhängig zur Wirkung kommt. Die Histaminwirkung wird durch Phosphodiesterasehemmer potenziert, und es besteht eine direkte Korrelation zwischen Sekretionsantwort und Adenylatcyclase-Aktivität oder cAMP-Konzentration (Berglindh, 1980a). Acetylcholin und Gastrin sind in ihrem Wirkungsmechanismus Histamin- und Ca^{++} -abhängig (Berglindh, 1980a) (Abb. 1).

Die Säuresekretion erfordert den Einstrom von KCl durch die Membran des sekretorischen Kanalikulus, gefolgt von einem Austausch des luminalen K^+ gegen H^+ durch die K^+ -ATPase, die in den Mikrovilli des sekretorischen Kanalikulus lokalisiert werden konnte (Saccomani, 1979). Der K^+ -Einstrom ist wahrscheinlich die Steuergröße der H^+ -Sekretion, wobei die Affinität für K^+ durch Histamin gesteigert werden kann. Ca^{++} und cAMP sind - abhängig vom Stimulans - als "second messenger" erforderlich (Sonnenberg, 1979, Sonnenberg, 1978, Sachs, 1980). Mit Beginn der Sekretion kommt es entsprechend den funktionellen Veränderungen auch zu morphologisch faßbaren Relaxation der Actin-Filamente, wodurch die Ausbildung von Mikrovilli im expandierenden Kanalikulus-System ermöglicht wird (Berglindh, 1980a + b).

Als Steuerungsmechanismen der Basalsekretion, die nach nächtlicher Nahrungskarenz 0 - 5 mmol H^+ /h beträgt, werden neben dem Vagustonus die konstante Freisetzung geringer Gastrinmengen und die sekretorische Kapazität der Magenschleimhaut diskutiert (Moore, 1973, Grossman, 1978). Das klassische Experiment zur Darstellung der Vagus-stimulierten Säuresekretion ist die Scheinfütterung, wobei bis zu 50 % der maximalen Sekretionsleistung erreicht werden (Knutson, 1973, Stenquist, 1979a, Hanrath, 1981). Die Befunde bezüglich der Gastrinspiegel sind uneinheitlich. Während OLBE und Mitarbeiter keine Beeinflussung des Serumgastrinspiegels beobachteten, konnten FELDMANN et al. sowie eigene Untersuchungen einen geringen, jedoch signifikanten Anstieg nachweisen (Feldmann, 1979a, Stenquist, 1979b, Hanrath, 1981). Neben der Scheinfütterung läßt sich eine Vagusstimulation noch mittels Hypoglykämie (Tolbutamid, 2-

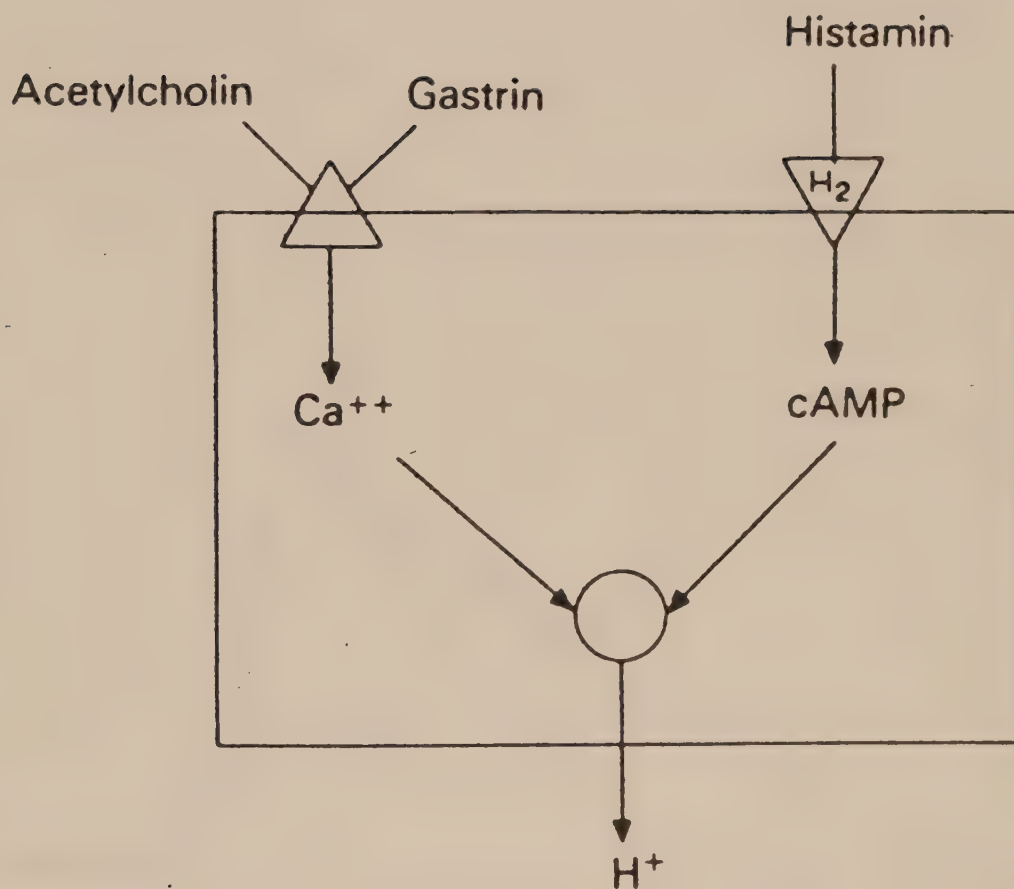


Abb. 1: Modell der Ca^{++} - und cAMP-Wirkung an der Parietalzelle (nach Sachs, 1980).

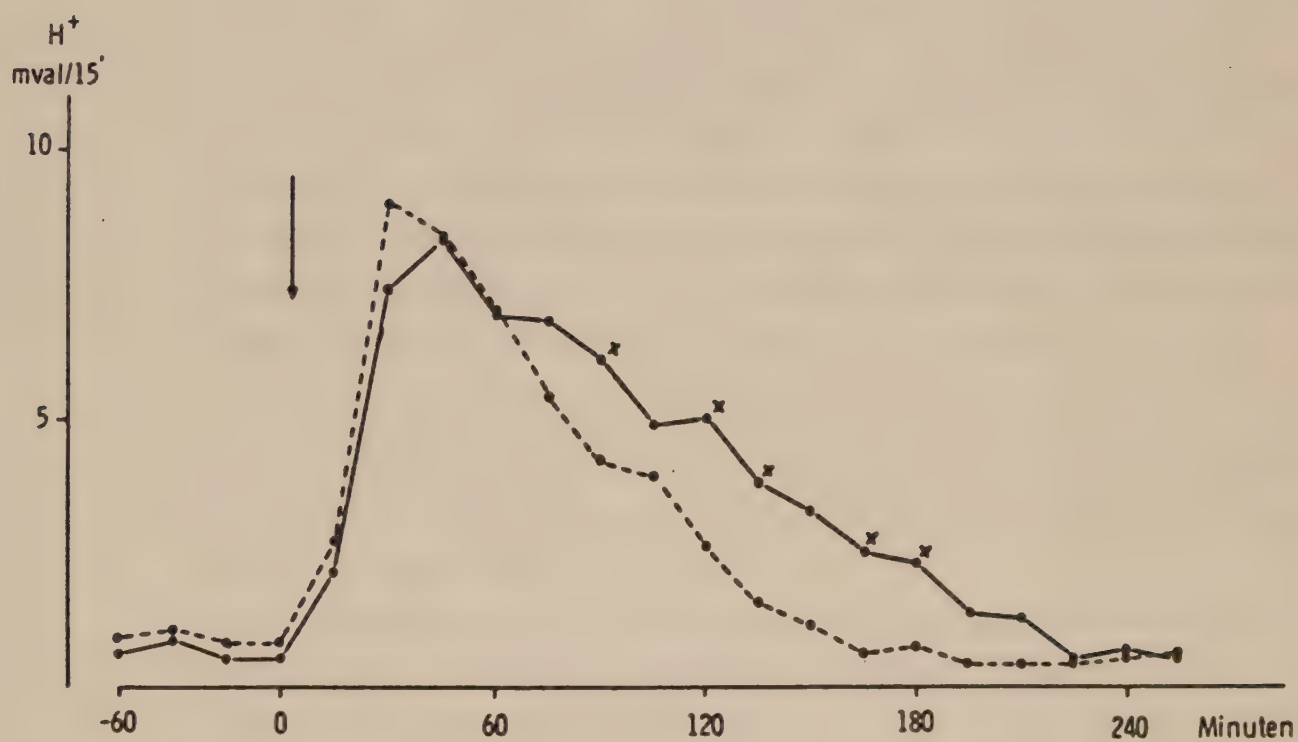


Abb. 2: Wirkung von Pentagastrin (---) und Heptagastrin (—) (6 ug/kg subcutan) auf die H⁺-Sekretion während 240 min bei gesunden Probanden (n = 8)
x = p 0,05.

Desoxyglukose, Insulin) und Dehnung des Magenfundus erreichen wobei sowohl die Säuresekretion als auch die Gastrinfreisetzung stimuliert werden (Stadil, 1974a + b, Grötzinger, 1977a + b).

Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung des Gastrins - 1905 von EDKINS als "aktives Prinzip" des Antrumschleimhautextraktes entdeckt und 1964 von GREGORY und TRACY isoliert - konnte nach Entwicklung radioimmunologischer Bestimmungsverfahren teilweise geklärt werden (Edkins, 1905, Gregory, 1964, McGuigan, 1968, Yalow, 1971, Fritsch, 1972). Das Polypeptid Gastrin ist das stärkste physiologisch vorkommende Stimulans der Magensekretion, wobei das C-terminale Tetrapeptid für die biologische Wirkung entscheidend ist. Mit zunehmender Verlängerung der Peptidkette nimmt die stimulierende Wirkung des Gastrinmoleküls zu (Tracy, 1964).

Eigene Untersuchungen mit Pentagastrin und Heptagastrin zeigten eine signifikante Steigerung der Säurestimulation nach Heptagastrin um 17 %, die Wirkungsdauer war ebenfalls signifikant verlängert (Fritsch, 1980) (Abb.2).

Von den biologisch vorkommenden Gastrinen ist das G-17 (17 Aminosäuren) auf molarer Basis deutlich wirksamer als G-14 (14 Aminosäuren, "Mini"-Gastrin), aber auch wirksamer als G-34 (34 Aminosäuren, "Big"-Gastrin) (Walsh, 1974 und 1980, Debas, 1974).

Die Bedeutung der verschiedenen Formen ist spekulativ: G-17 spielt möglicherweise eine größere Rolle bei der Kontrolle der Säuresekretion innerhalb der ersten Stunde postprandial und G-34 bei der mehr verzögerten Säurefreisetzung während der späteren postprandialen Phase und hat möglicherweise auch trophische Funktionen (Walsh, 1980). Neben vagalen Stimuli (Scheinfütterung, Insulinhypoglykämie) führen in erster Linie chemische Reize (Nahrung, Peptone, Aminosäuren) zu einer Gastrinfreisetzung, die nach Gabe einer Testmahlzeit sowohl antral als auch extragastrisch aus Duodenum und Jejunum erfolgt (Fritsch, 1974b, Hausamen, 1974, Byrne, 1977). LAM und FELDMAN fanden dabei eine gute Korrelation zwischen halbmaximaler

Säuresekretion und endogenem Gastrinspiegel (Feldman, 1978, Lam, 1980b). Patienten mit Ulcus duodeni zeigen im Vergleich zu Normalpersonen deutlich erhöhte postprandiale Gastrinspiegel (Fritsch, 1974b, Mayer, 1974). Zusätzlich besteht eine erhöhte Empfindlichkeit der Parietalzelle gegenüber Gastrin (Isenberg, 1975, Lam, 1980b).

Die Steuerung der Gastrinfreisetzung erfolgt unter stimulierten Bedingungen über eine negative Rückkopplung. Die Gastrin-stimulierte H^+ -Sekretion hemmt die weitere Freisetzung von Gastrin aus der Antrumschleimhaut. Peptone-Lösungen mit stufenweiser Änderung der pH-Werte von 5,5 - 1,0 führen zum Abfall der stimulierten Gastrinwerte und der Säuresekretion (Konturek, 1974). Unter basalen Bedingungen führen weder HCl-Instillation mit pH-Werten von 1,1 noch eine Neutralisierung des Antrums mit Natriumbicarbonat zu einer Änderung der Serumgastrinspiegel (Scholten, 1976a). HCl hemmt die stimulierte Gastrinfreisetzung wahrscheinlich durch direkte Wirkung auf die G-Zelle (Walsh, 1980).

Die physiologische Bedeutung der Interaktionen gastro-intestinaler Hormone konnte bisher nicht gesichert werden. Die Gastrinfreisetzung aus der G-Zelle und die Gastrinwirkung auf die Parietalzelle wird durch Sekretin (Thompson, 1972), Glukagon (Becker, 1975), vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) (Rayford, 1974), gastric inhibitory polypeptide (GIP) (Rayford, 1974), Somatostatin (Raptis, 1978) und Calcitonin (Becker, 1974a) gehemmt. Für Somatostatin, das parakrin zur Wirkung kommt, wird nach jüngsten Untersuchungen der Arbeitsgruppe um MAKHLOUF diskutiert, daß die endogene Somatostatinfreisetzung eine kontinuierliche Unterdrückung der basalen Gastrinsekretion bewirkt (Saffouri, 1980). LARSSON konnte zeigen, daß Somatostatin-Zellen lange cytoplasmatische Fortsätze aussenden, die sowohl an Parietalzellen als auch an G-Zellen enden, wobei eine direkte Freisetzung

an der Effektorzelle diskutiert wird (Larsson, 1980).
Möglicherweise führt intragastrische HCl, die an der sogenannten "offen liegenden", d.h., luminalen Kontakt besitzenden antralen Somatostatinzelle zur Wirkung kommt, zur Somatostatinfreisetzung mit nachfolgender Hemmung benachbarter G-Zellen. Eine Hemmung der Gastrinfreisetzung erfolgt möglicherweise auch über hemmende Fasern des Vagus.

Atropin führt sowohl bei der Insulinhypoglykämie (Farooq, 1975) als auch bei Nahrungsstimulation (Becker, 1974b) zu einer Steigerung der Gastrinfreisetzung. Alle Formen der Vagotomie führen ebenfalls zu einem Anstieg der basalen Gastrinwerte (Fritsch, 1979).

Der postvagotomie-bedingte Anstieg ist nicht im Sinne eines Rückkopplungsmechanismus als Folge der herabgesetzten Säuresekretion zu erklären. HCl-Perfusion des Magens am 10. postoperativen Tag und ein Jahr nach Vagotomie mit konstantem pH 2 führte zu keinem Abfall des Serumgastrins (Fritsch, 1979) (Abb. 3). Patienten, bei denen die Gipfelsekretion nach Insulinhypoglykämie nur 20 % der Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation betrug, ließen nach proximal-selektiver Vagotomie keinen oder nur einen geringen Anstieg des Serumgastrins erkennen. Wertet man den Quotienten PAO-Insulin / PAO-Pentagastrin als Ausdruck des Vaguseinflusses auf die Säuresekretion, so zeigt sich, daß der Vaguseinfluß auf die Belegzellsekretion eine Rolle bei der Gastrinfreisetzung spielt (Fritsch, 1979). Setzt man den prozentualen Anstieg des Serumgastrins nach proximal-selektiver Vagotomie mit der prozentualen Änderung des Vaguseinflusses auf die Belegzellsekretion in Beziehung, so ergibt sich eine enge Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,94$ (Abb. 4).

Faßt man die genannten Befunde zusammen, so ergibt sich folgendes Konzept:

- 1) Atropin blockiert die cholinerge Reizleitung, die normalerweise die Gastrinfreisetzung unter basalen und stimulierten Bedingungen hemmt.

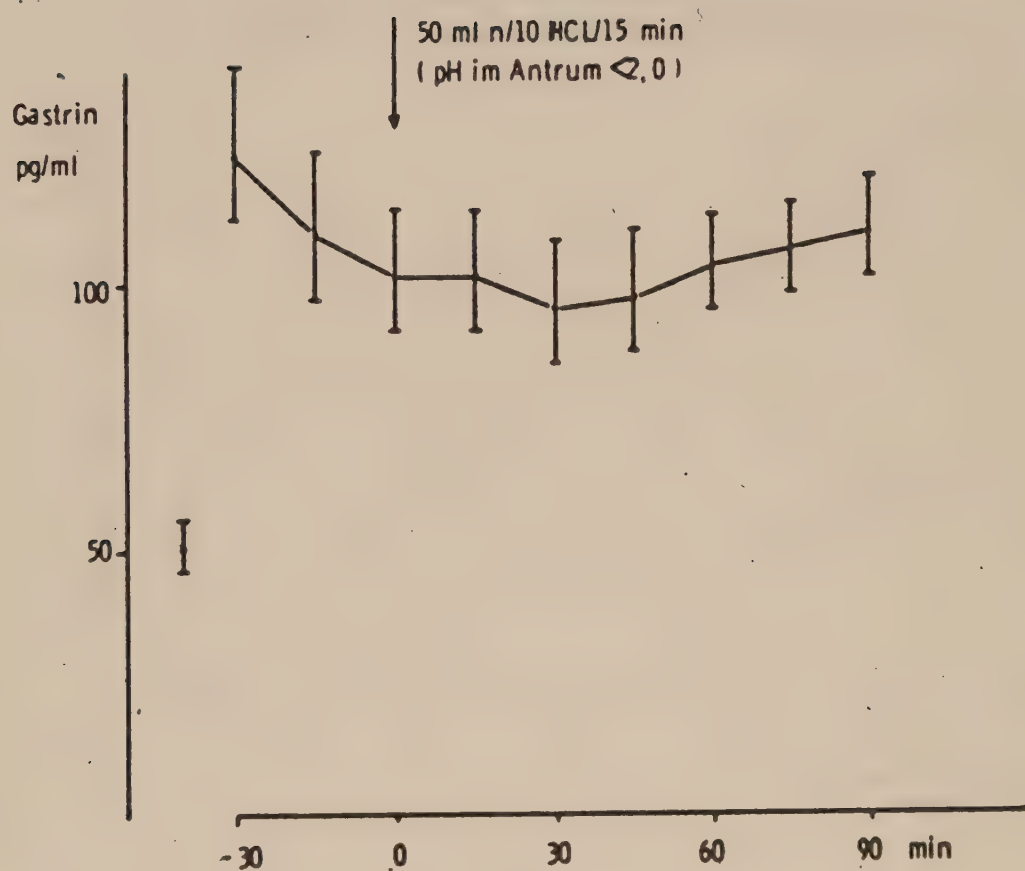


Abb. 3: HCl-Perfusion und Serumgastrin 1 Jahr nach proximal-selektiver Vagotomie (n = 9).

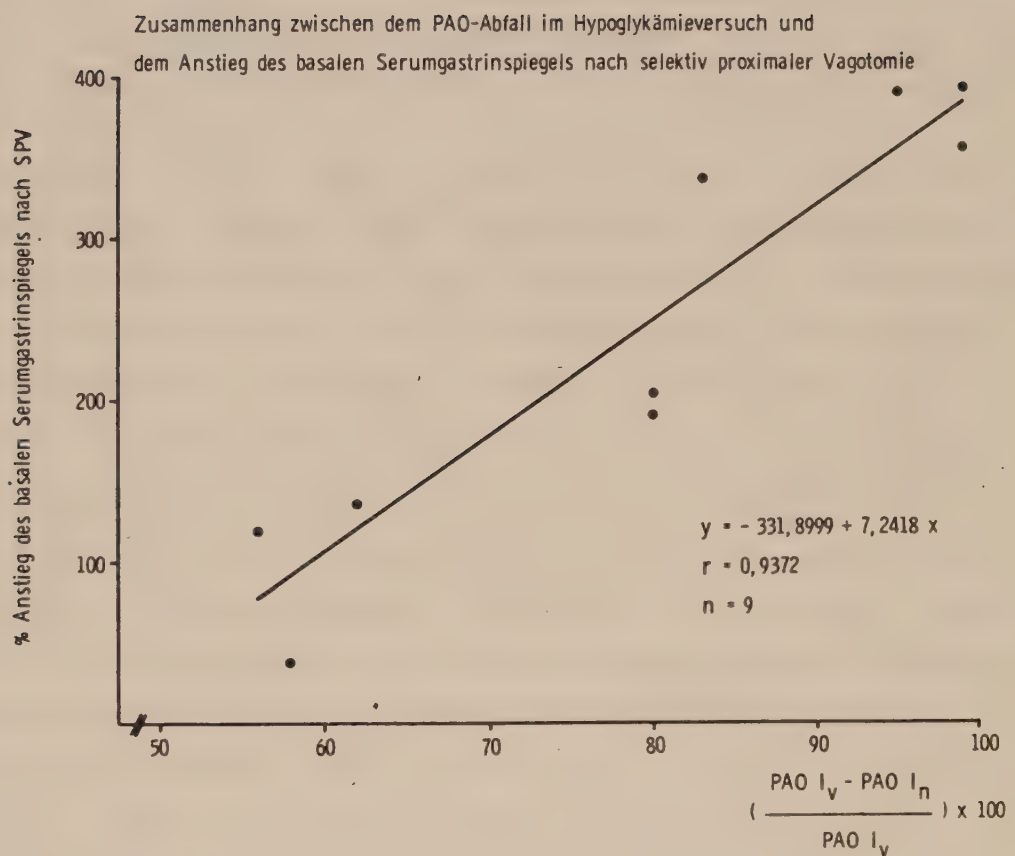


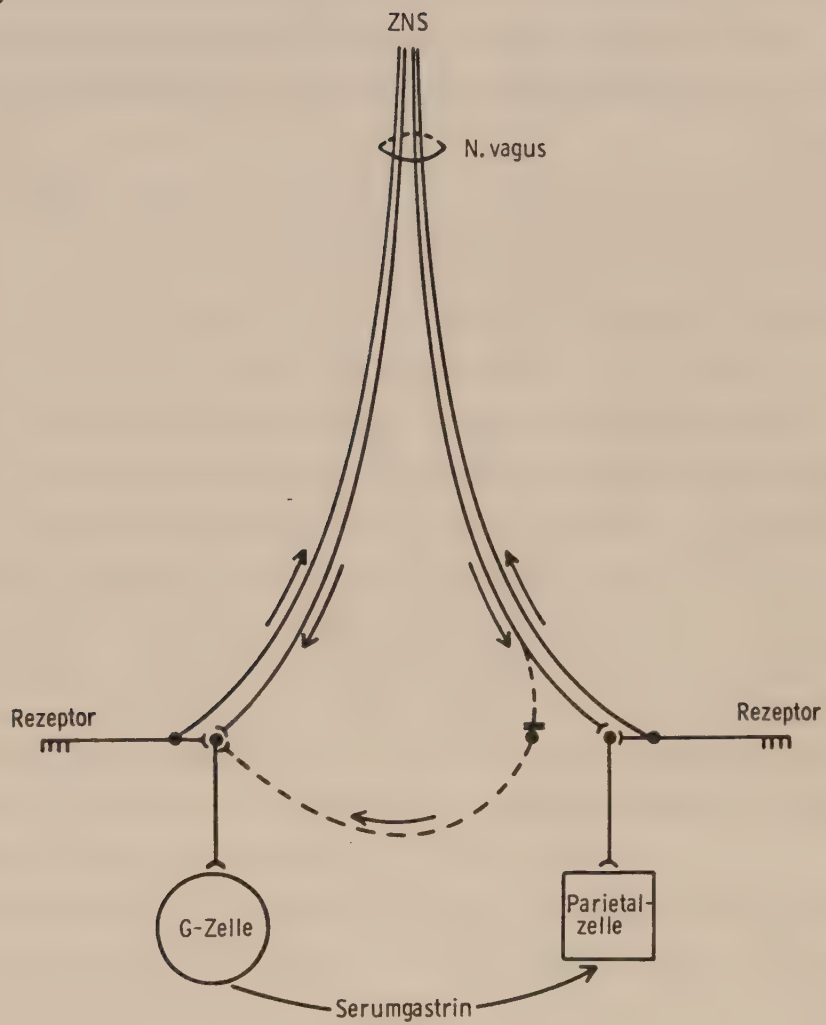
Abb. 4: Zusammenhang zwischen PAO-Abfall im Hypoglykämieversuch und dem Anstieg des basalen Serumgastrinspiegels nach proximal-selektiver Vagotomie (n = 9).

- 2) Bei der Vagotomie werden neben stimulierenden Fasern gleichzeitig auch Fasern durchtrennt, die zu einer Hemmung der Gastrinfreisetzung aus dem Antrum führen (Abb. 5).

Während zur Physiologie der Säuresekretion Daten aus dem zellulären und subzellulären Bereich vorliegen, stützt sich die Pathophysiologie auf klinische und klinisch-experimentelle Befunde. Sowohl zur basalen als auch zur stimulierten Säure- und Pepsinsekretion liegt eine Vielzahl von Befunden vor, die darin übereinstimmen, daß das Gesamtkollektiv der Ulkuspatienten unter basalen Bedingungen und nach Stimulation signifikant mehr Säure und Pepsin sezerniert als magengesunde Kontrollen (Wormsley, 1974), wobei infolge der weiten Überlappung der Befunde die Kenntnis der Säuresekretion im Einzelfall keine Rückschlüsse auf einen "potentiellen" Ulkusträger erlaubt (Wormsley, 1965). Probanden, die eine erhöhte Säuresekretion aufweisen, zeigen ein erhöhtes Risiko, an einem peptischen Ulkus zu erkranken (Novis, 1973), wobei eine enge Korrelation zur Höhe der stimulierten Säuresekretion besteht (Fiddian-Green, 1976).

Als Ursache der erhöhten Sekretionskapazität wird eine größere Parietalzellmasse diskutiert (Cox, 1952). Mehrere Autoren konnten eine gute Korrelation zwischen Parietalzellmasse und Höhe der maximal stimulierbaren Säuresekretion zeigen (Card, 1960, Myren, 1963, Schmidt-Wilcke, 1974). Liegt die stimulierbare Säuresekretion unter 12,5 mval/h, so entwickelt sich nur in seltenen Fällen ein Ulcus duodeni (Baron, 1963a).

Ein weiteres Argument, das die pathogenetische Bedeutung des "zuviel" an Säure unterstreicht, ist der therapeutische Effekt all jener Maßnahmen, die über verschiedene Angriffspunkte zu einer Reduktion der Säurebelastung des Duodenums führen: Vagotomie, Resektion, Antacida, Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Anticholinergica vom Typ des Pirenzepins. Einschränkend muß hierzu angeführt werden, daß bisher keine Korrelation zwischen Spontanheilung und spontaner Änderung des Sekretionsverhaltens nachgewiesen werden konnte (Isenberg, 1978b).



MODELL ZUR VAGALEN REGULATION DER PARIETAL- UND G- ZELLAKTIVITÄT

Abb. 5: Modell zur vagalen Regulation der Parietal- und G-Zellen-Aktivität.

Als weiterer Pathomechanismus wird eine gestörte Rückkopplung der Säuresekretion diskutiert. Während Normalpersonen nach Ansäuerung der Testmahlzeit auf einen pH 2,5 eine fast vollständige Hemmung der Säure- und Gastrinfreisetzung zeigen, ist die Hemmung bei Patienten mit Ulkusleiden deutlich geringer, ein Befund, der auch unter physiologischen Bedingungen beobachtet wurde (Walsh, 1975, Lam, 1979).

Nach MALAGELADA und LAM kommt der duodenalen Säurebelastung eine wichtige pathophysiologische Bedeutung zu. Die duodenale Säurebelastung wird bestimmt durch die sezernierte Säuremenge und die Entleerungsrate. Während MALAGELADA keine Unterschiede bezüglich der Gipfelsekretion innerhalb der ersten Stunde postprandial zwischen Normalpersonen und Ulkuspatienten beobachtete - LAM fand auch eine erhöhte Gipfelsekretion - beschrieben beide Arbeitsgruppen eine erhöhte duodenale Säurebelastung bedingt durch einen beschleunigten und sich über einen längeren Zeitraum erstreckenden Säuretransport (Malagelada, 1979, Lam, 1979). Ansäuerung des Duodenum führt bei Normalpersonen zu einer verlangsamten Magenentleerung, bei der Mehrzahl der Ulkuspatienten jedoch zur Beschleunigung (Wormsley, 1972a + b).

Die beschriebenen Normabweichungen der Säuresekretion sind Ausdruck der Heterogenität des peptischen Ulkusleidens, die Zuordnung einer bestimmten Störung zu einem spezifischen Patienten ist derzeit nicht möglich, ebensowenig eine Korrelation oder Aussage zum Verlauf der Ulkuskrankheit. Die zellulären Mechanismen, die diesen Störungen zugrunde liegen, sind unbekannt (Isenberg, 1980).

Zusammenfassend kann für das Ulcus duodeni als gesichert gelten:

- 1) der "durchschnittliche" Patient mit einem Ulcus duodeni zeigt eine erhöhte Säuresekretion unter basalen und stimulierten Bedingungen (Wormsley, 1974), wobei eine weite Überlappung mit dem Normalbereich gefunden wird.

- 2) Eine mögliche Ursache ist die größere Parietalzellmasse bei Ulkuspatienten (Cox, 1952).
- 3) Es besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber exogener (Isenberg, 1975) und endogener Stimulation mit Gastrin (Lam, 1980b).
- 4) Die Hemmung der Säuresekretion ist in Anwesenheit intragastrischer Säure bei Ulkuspatienten geringer: eine angesäuerte Testmahlzeit führt bei Normalpersonen zu einer ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion (Walsh, 1975, Lam, 1979).
- 5) Die Magenentleerung wird bei Patienten mit Ulcus duodeni durch Ansäuerung des Duodenums beschleunigt (Wormsley, 1972a + b).
- 6) Ulkuspatienten zeigen eine erhöhte duodenale Säurebelastung (Malagelada, 1979, Lam, 1979).
- 7) Postprandiale Säure- und Gastrinfreisetzung sind bei Ulkuspatienten vermehrt (Fritsch, 1974b, Lam, 1979).

Während für das Gesamtkollektiv der Ulcus duodeni-Patienten eine im Mittel erhöhte basale und stimulierte Säuresekretion als gesichert gilt, gibt es nur wenige Krankheitsbilder, bei denen eine pathologisch exzessive Säuresekretion in einem hohen Prozentsatz zum Auftreten eines peptischen Ulkusleidens führt. In allen Fällen liegt gleichzeitig eine Störung der Gastrinfreisetzung oder des Gastrinmetabolismus vor:

- 1) Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)
- 2) Antrale G-Zell-Hyperplasie
- 3) "Excluded" Antrum-Syndrom
- 4) "Short bowel"-Syndrom

Zu 1: Der dem Zollinger-Ellison-Syndrom zugrunde liegende Pathomechanismus ist eine autonome unkontrollierte Gastrinfreisetzung aus Tumorgewebe mit konsekutiver Parietalzellhyperplasie und excessiver Säureproduktion mit einem BAO/PAO-Quotienten 0,45. Die Basalsekretion beträgt meist mehr als 60 % der Sekretion

nach maximaler Stimulation mit Ausgangswerten von mehr als 15 mval H^+ /Stunde bei nicht voroperierten Patienten (Rick, 1971).

Zu 2: Rezidivierende peptische Ulcera, Hypersekretion und erhöhte Serumgastrinwerte mit ausgeprägtem postprandialen Gastrinanstieg legen den Verdacht auf das Vorliegen einer G-Zellhyperplasie nahe (Arnold, 1980). Die Diagnosesicherung erfolgt durch Bestimmung der G-Zelldichte mittels immunhistologischer Methoden, die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen das Zollinger-Ellison-Syndrom mittels Sekretintest (Arnold, 1980). Die Frage der G-Zellüberfunktion ohne Hyperplasie ist noch Gegenstand der Diskussion (Walsh, 1980).

Zu 3: Zurückgelassene Antrumschleimhaut im Duodenalstumpf nach Magenteilresektion nach Billroth II führt infolge fehlender Säurehemmung der G-Zellen zu einer excessiven Gastrinfreisetzung mit Hypersekretion und Entwicklung von Rezidivulcera. Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch, die Differentialdiagnose der Hypergastrinämie läßt sich durch den Sekretintest klären (Hausamen, 1974, Walsh, 1980).

Zu 4: Nach extensiver Dünndarmresektion werden gelegentlich erhöhte basale und postprandiale Serumgastrinwerte und eine deutlich erhöhte Säuresekretion mit erhöhter Ulkuszinzidenz beobachtet, wobei ursächlich ein gestörter Gastrinabbau diskutiert wird (Strauss, 1974, Hausamen, 1974).

2. METHODIK

Da in der vorliegenden Arbeit bei einzelnen Fragestellungen unterschiedliche methodische Änderungen erforderlich wurden, wird im folgenden eine allgemeine methodische Übersicht mit den Basisprinzipien der zur Anwendung gelangten Verfahren gegeben. Auf die erforderlichen Modifikationen wird in den jeweiligen Kapiteln eingegangen.

2.1. Bestimmung der Säuresekretion

Die Untersuchungen zur Säuresekretion wurden am nüchternen Probanden - d.h., die letzte Nahrungsaufnahme lag mindestens 12 Stunden zurück - nach vorheriger eingehender Aufklärung durchgeführt. Der Untersuchungsbeginn lag in der Regel zwischen 7 Uhr und 8 Uhr. Unter Röntgenkontrolle wurden je nach Fragestellung ein oder zwei röntgendichte Kunststoffsonden über Mund und Nase in den Magen eingeführt, wobei die zur Sekretabsaugung verwandte Sonde in das Antrum gelegt wurde. Die Spitze der zweiten Sonde lag im Fundus. Es wurde ausschließlich die Sonde K-10 R der Firma PHARMASEAL-American Hospital Supply Corporation Evanston, Illinois (USA) verwandt: Länge 120 cm, $\varnothing$ 16 Ch. (5,1 mm) mit Markierungen bei 46, 56, 66 und 76 cm vom distalen Ende gemessen. Die Sonde besitzt eine Öffnung an der Spitze und vier seitliche Öffnungen, wobei ein Ansaugen an die Magenwand weitgehend vermieden werden kann. Zur Sekretgewinnung wurde der Proband auf die linke Seite gelagert, bei langdauernden Untersuchungen intermittierend auch in Rückenlage. Das Nüchternsekret wurde vollständig abgesaugt und verworfen. Die Aspiration erfolgte manuell in 15-Minuten-Fractionen mittels 20 ml-Rekordspritze. Galle- oder Blutzumischung wurden registriert.

2.1.1. Basalmessung

Nach Verwerfen des Nüchternsekretes erfolgte die Bestimmung der Basalsekretion in 2 - 4 mal 15-Minuten-Fraktionen. Unter Basalsekretion versteht man die Sekretproduktion in Abwesenheit exogener Stimulantien (Levin, 1951).

2.1.2.1. Stimulation mit Pentagastrin

Das heute in der Routine weltweit angewandte Derivat des Gastrins ist das Pentapeptid Boc- β -Ala-Try-Met-Asp-Phe-NH₂ (Pentagastrin, Gastrodiagnost^(R), Firma Merck AG, Darmstadt), das auch in den vorliegenden Untersuchungen benutzt wurde. Je nach Fragestellung wurden 6 ug/kg subcutan injiziert oder eine intravenöse Dauerinfusion mittels Perfusor (Perfusor, Braun-Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Dosierung zwischen 0,15 - 6,00 ug/kg/h gegeben. Probanden, die über eine Infusion stimuliert wurden, erhielten vom Beginn der Untersuchung eine physiologische Kochsalzinfusion über den gleichen intravenösen Zugang, wobei neben Butterfly-Kanülen (Butterfly, Abbot Ireland LTD, Sligo, Irland) auch Kunststoffkanülen (Braunüle V, Braun-Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verwandt wurden. Das Magensekret wurde während der gesamten Stimulationsdauer in 15-Minuten-Fraktionen mittels manueller Absaugung gesammelt. Volumen, H⁺-Konzentration und H⁺-Sekretion wurden bestimmt. Die H⁺-Konzentration wurde durch Titration mit 0,1 N NaOH (Firma Merck AG, Darmstadt, Deutschland) mittels Autobürette und pH-Meter (ABU 12 und Titrator TTT 2, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) gegen pH 7,0 gemessen. Vor jeder Untersuchung wurde das pH-Meter mit zwei Puffern pH 6,88 und pH 4,66 (Merck AG, Darmstadt, Deutschland) geeicht. Der Titer der verwendeten Natronlauge wurde ebenfalls vor jeder Untersuchung ermittelt (Grundlagen siehe Rick, W., 1974).

Das eingesetzte Magensaftvolumen betrug 1,0 ml, die Ergebnisse wurden als Mittelwerte aus Zweifachbestimmungen gebildet.

Berechnung:

$$H^+ = \frac{\text{NaOH-Verbrauch (ml)} \times \text{Normalität d. NaOH (mval/l)} \times \text{Titer}}{\text{eingesetztes Volumen Magensaft (ml)}}$$

$$\text{Beispiel} = \frac{0,5 \text{ ml} \times 100_{\text{mval}} \times 1,0}{1} = 50 \text{ mval/l}$$

Zur Bestimmung der Säuremenge/15 Minuten wird die Konzentration mit dem gemessenen Volumen multipliziert:

$$\text{Säuremenge (mval/15 min)} = \text{Sekretvolumen (l/15 min)} \times H^+ \text{ mval/l}$$

Beispiel:

$$50 \text{ ml/15 min} \hat{=} 0,050 \text{ l/15 min} \times 50 \text{ mval/l} = 2,5 \text{ mval/15 min}$$

Zur Bestimmung der Basalsekretion addiert man die Werte. Sind nur 2 Fraktionen bestimmt worden, so multipliziert man den Wert mit 2 und erhält das Sekretvolumen/Stunde. Zur Bestimmung der Gipfelsekretion werden die beiden höchsten 15-Minuten-Werte addiert und mit 2 multipliziert.

2.1.2.2. Peptone-Stimulation

FORDTRAN und WALSH beschrieben 1973 eine relativ einfache und reproduzierbare Methode zur Erfassung der Säuresekretion nach Nahrungsaufnahme (Fordtran, 1973). In den folgenden Jahren erfolgten zahlreiche Modifikationen mit Einführung flüssiger Testmahlzeiten, intra- und extra-gastrischer Titration sowie Anwendung einer Doppelmarkertechnik (Malagelada, 1976). Nachteile der beschriebenen Titrationsverfahren sind die zunehmende Verdünnung des Stimulans, das Einbringen einer pH-Elektrode in den Magen und bei der Doppelmarkermethode der große methodische Aufwand. Die von uns angewandte Perfusionsmethode ist

technisch einfach und erlaubt eine konstante Stimulation ohne Verdünnung der Peptonelösung.

Unter Röntgenkontrolle wird eine Sonde in das Antrum eingelegt, die zweite Sonde wird im Fundus plazierte. Über die im Fundus liegende Sonde wird die Peptone-Lösung (10 %, pH 5,5 - 7,0, 540 mosmol/kg, Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA) mittels Infusomat (Infusomat, Braun-Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer konstanten Dosierung von 50 - 100 ml/15 Minuten zugeführt und über die im Antrum liegende Sonde wieder aspiriert. Dieses Verfahren erlaubt eine vollständige Benetzung der Magenwand ohne Dehnungsreize. Das Aspirat wurde in 15-Minuten-Fraktionen gesammelt, das Volumen bestimmt und die H^+ -Konzentration in der unter 2.1.2.1. beschriebenen Weise ermittelt. Zur Bestimmung der nicht stimulierten Sekretion wurde vor Beginn der Peptone-Stimulation eine Perfusion mit Natrium-Phosphatpuffer (pH 5,5, 0,15 M, 299 mosmol/kg über 30 bis 60 Minuten durchgeführt).

2.1.2.3. Insulin-Hypoglykämie

Hypoglykämie ist eine effektive Methode zur Induktion der vagal stimulierbaren Säuresekretion (Brooks, 1965). Der zur Auslösung einer Sekretionsantwort erforderliche Schwellenwert für Blutzucker liegt bei 40 mg% (Demand, 1968). Neben der Stimulation der H^+ -Sekretion kommt es unter Hypoglykämie auch zu einer ausgeprägten Gastrinfreisetzung (Stadil, 1972), die zumindest teilweise nicht vagal bedingt ist, da der Anstieg auch noch nach trunkulärer Vagotomie beobachtet wird (Stadil, 1974b). Eine Insulindosis von 0,2 U/kg kann als optimal angenommen werden zur Erzielung eines ausreichend wirksamen Blutzucker-Abfalls, um eine H^+ -Sekretion und Gastrinfreisetzung zu stimulieren und ohne daß die Blutzuckerwerte soweit abfallen (< 15 mg%), daß eine Hemmung der H^+ -Sekretion oder gefährliche Nebenwirkungen ausgelöst werden (Baron, 1978). Nach Legen einer Magensonde und Punktion der Vena cubitalis zur Blutent-

nahme für Serumgastrin- und Blutzucker-Bestimmungen wurden nach Bestimmung der Basalwerte über 60 Minuten 0,2 U/kg Altinsulin (Insulin Hoechst CR, Hoechst AG, Frankfurt/M., Deutschland) intravenös verabreicht. Das Magensekret wurde in 15-Minuten-Fraktionen über 90 Minuten gesammelt, Blutproben wurden alle 15 Minuten entnommen. Zur Gastrinbestimmung siehe 2.2. Die Blutzucker-Bestimmung erfolgte nach der o-Toluidin-Methode (Rick, 1974). Nach Abschluß der Untersuchung erhielten die Probanden eine Glukose-Lösung (10 %ig) als Infusion über 60 Minuten.

2.1.2.4. Elektrische Vagusstimulation

Zur Überprüfung der Vollständigkeit einer Vagotomie führten BURGE und VANE 1958 die intraoperative elektrische Vagusreizung mit Messung des intragastrischen Druckanstieges in die Diagnostik ein (Burge, 1958). Durch elektrische Reizung der Vagusnerven werden Muskelkontraktionen ausgelöst, die den Druckanstieg im Magen bewirken. Nach vollständiger Durchtrennung der Vagusfasern bleibt dieser Druckanstieg aus. Zur Stimulation wird eine circuläre bipolare Elektrode oberhalb der Cardia um den Oesophagus gelegt, so daß beide Vagusstämme erfaßt werden (Abb. 6). Die Stimulation und Registrierung erfolgte mit dem Vagorec 5 (Institut Dr. R. Straumann AG, Waldenburg, Schweiz) (Abb. 7). Die Stromstärke beträgt während der ganzen Stimulationsdauer konstant 300/120 mA, die Impulsform ist rechteckig, Impulsdauer 2 msec, Frequenz 16 Hz. Die Spannung ist abhängig vom Gewebswiderstand, der ca. 50 - 100 Ohm beträgt, d.h., die wirksame Spannung zwischen den beiden Elektroden beträgt etwa 6 - 12 Volt. Die im Stimulator eingebaute Spannungsbegrenzung beträgt 24 Volt. Die Stimulation wird manuell gestartet, die Dauer ist automatisch auf 30 Sekunden begrenzt. Auf weitere Einzelheiten der Methodik wird in Kapitel 4.7. eingegangen.

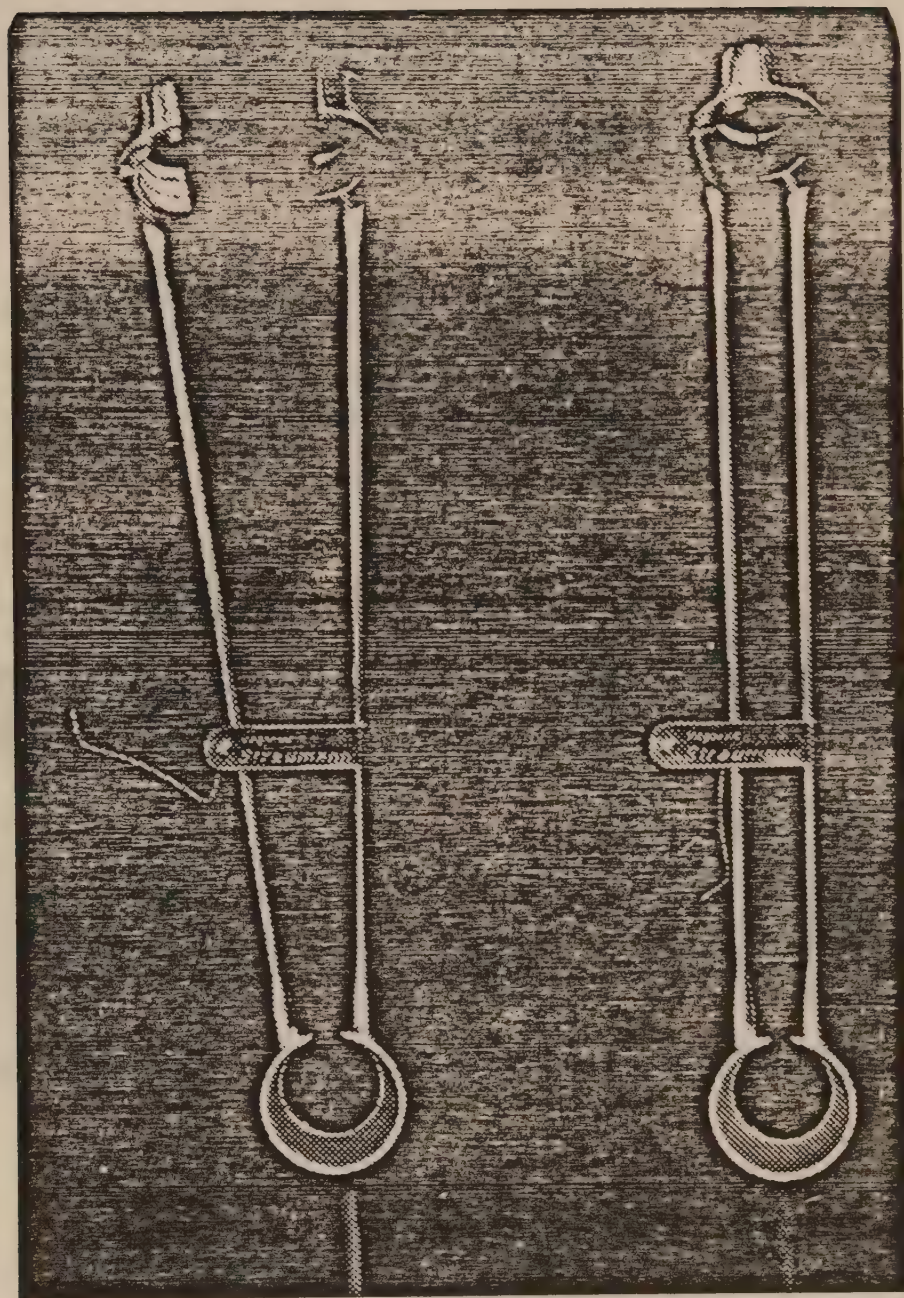


Abb. 6: Modell der zur Stimulation verwandten Oesophagus-
elektrode (Institut Dr. R. Straumann AG,
Waldenburg, Schweiz).

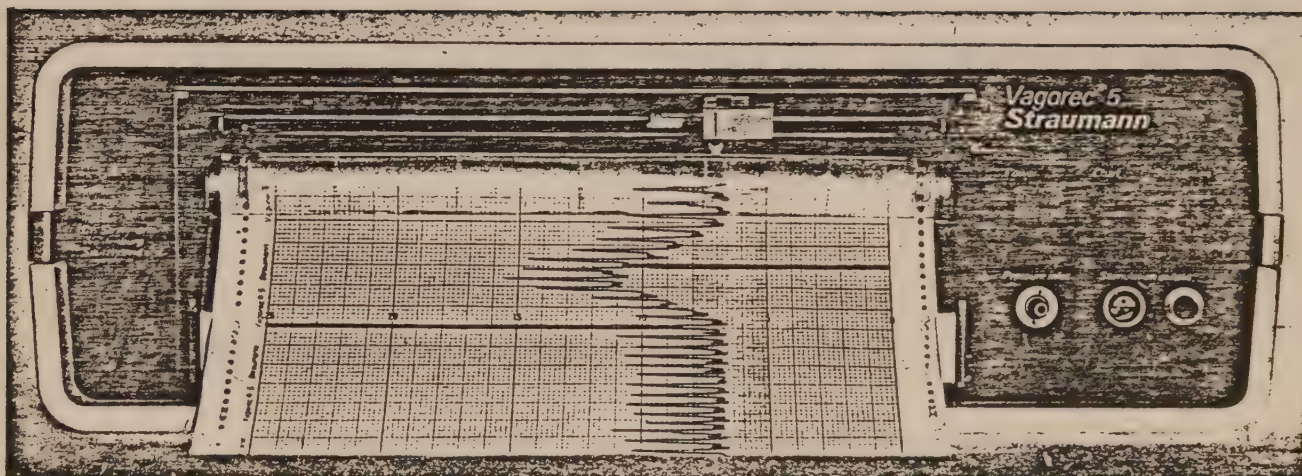


Abb. 7: Modell des zur Stimulation verwandten Reizgerätes Vagorec 5.

2.2. Gastrinbestimmung

Die Serumgastrinspiegel wurden radioimmunologisch mit einem in unserem Labor entwickelten spezifischen Radioimmunoassay gemessen (Übersichten siehe Müller 1973, Fritsch, 1974b).

2.2.1. Stimulation und Hemmung der Gastrinfreisetzung

Der physiologische Reiz für die Gastrinfreisetzung ist die Nahrungsaufnahme, wobei chemische und vagale Einflüsse wirksam werden. Die Freisetzung ist dabei unter stimulierten Bedingungen pH-abhängig. Als Testsysteme werden die Insulinhypoglykämie, die elektrische Vagusreizung und die Calciumgabe angewendet. Hemmend auf die Gastrinfreisetzung wirken neben der Säure zahlreiche Peptide, von denen Sekretin und Glukagon Eingang in die Diagnostik gefunden haben.

2.2.2. Calcium-Stimulation

Die intravenöse und perorale Calciumgabe führt sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit einem Ulcus duodeni zu einem Anstieg des Serumgastrinspiegels (Levant, 1973, Reeder, 1974). Zur peroralen Stimulation kamen Calciumcarbonat und Calciumchlorid zur Anwendung, die intravenöse Stimulation der Gastrinfreisetzung wurde mit dem in die Differentialdiagnose der Hypergastrinämie eingeführten Calcium-Infusionstest durchgeführt (Passaro, 1972). Blutproben zur Serumcalcium- und Serumgastrinbestimmung wurden zweimal in 15-Minuten-Abstand vor Gabe der Calciumverbindung und anschließend alle 15 Minuten bis zum Versuchsende entnommen. Peroral wurden 150 ml 8 %iges Calciumcarbonat über eine Magensonde verabreicht, intravenös erhielten die Probanden 12 mg Calcium/kg/3 Stunden

über einen Perfusor nach vorheriger Bolusinjektion von 10 ml 20 % Calcium-Gluconicum.

2.2.3. Sekretin-Test - Depot-Sekretin

Sekretin führt bei Normalpersonen und bei Patienten mit Ulcus duodeni zu einer Hemmung der Gastrinfreisetzung. Sowohl die Bolusinjektion als auch Sekretininfusion führen beim Zollinger-Ellison-Syndrom zu einem Gastrinanstieg, wobei der Effekt während der kontinuierlichen Gabe ausgeprägter ist (Isenberg, 1972). Als Bolusinjektion erhielten die Probanden 2 E Sekretin pro kg intravenös (Kabi-Diagnostica, Studsvik, Schweden). Vor Testbeginn wurden in 15-minütigem Abstand zwei Blutproben zur Bestimmung der Basalwerte entnommen, nach der Sekretininjektion nach 2, 5, 15, 30, 45 und 60 Minuten. Depot-Sekretin (synthetisches Sekretin, Hoechst AG, Frankfurt/M., Deutschland) wurde in einer Dosierung von 10 E/kg subcutan injiziert, Blutproben wurden zur Sekretin- und Gastrinbestimmung in 15-minütigem Abstand bis zum Versuchsende entnommen. Bei einem Teil der Probanden wurde gleichzeitig eine Bestimmung der Bicarbonat- und Säuresekretion durchgeführt.

2.2.4. Glukagon-Test

Glukagon führt bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom ebenfalls zu einem paradoxen Anstieg des Serumgastrins, bei Normalpersonen und anderen Erkrankungen mit Hypergastrinämie bleibt die Gastrinfreisetzung unbeeinflusst oder wird gehemmt (Arnold, 1974). Die Probanden erhielten nach Abnahme zweier Basalwerte im Abstand von 15 Minuten 1 mg Glukagon i.v. (Novo Industrie GmbH, Mainz, Deutschland), anschließend erfolgten Blutentnahmen nach 2, 5, 15, 30, 45 und 60 Minuten. Alle Blutproben wurden sofort nach Entnahme zentrifugiert und Serum oder Plasma wurden bis

zur Aufarbeitung bei -30°C eingefroren.

2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

Die Berechnung des arithmetischen Mittels ($\bar{x}$) als die Summe aller Einzelbeobachtungen ($x_1 + x_2 + \dots + x_n$) geteilt durch die Anzahl dieser Beobachtungen (n) wurde berechnet nach der Formel:

$$1) \quad \bar{x} = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) = \frac{\sum x}{n}$$

Die Berechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel:

$$2) \quad s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Der Standardfehler des arithmetischen Mittels (SEM) wurde berechnet nach der Formel:

$$3) \quad s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n (n - 1)}}$$

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier verschiedener Gruppen wurde nach dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben berechnet:

$$4) \quad t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{(N_1 - 1)s_1^2 + (N_2 - 1)s_2^2} \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

x_1, s_1, N_1 = Mittelwert, Standardabweichungen und Umfang der ersten Stichprobe

x_2, s_2, N_2 = Mittelwert, Standardabweichungen und Umfang der zweiten Stichprobe

Die Unterschiede zwischen den beiden Mittelwerten identischer Gruppen wurden nach dem Student-t-Test für verbundene Stichproben berechnet:

$$5) \quad t = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{N - 1}$$

d = Differenz der Mittelwerte der beiden Meßreihen
 s_d = Standardabweichung der Differenzen dieser Reihen

Die Signifikanzschranken (p) wurden den Geigy-Tabellen entnommen (Wissenschaftliche Tabellen, 1969). Ein signifikanter Unterschied wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Der Korrelationskoeffizient (r) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$6) \quad r = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2) \cdot (\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

Für die Berechnung der Koeffizienten A (=Schnittpunkt der Regressionsgraden) und B (=Steigung der Regressionsgraden) der linearen Regressionsfunktion gilt:

$$A = \bar{y} - B_x$$

$$B = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

Eine signifikante Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten r und N Wertepaaren (x, y) wurde unter der Voraussetzung angenommen, daß die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,01$ abgelehnt werden konnte. Zusätzlich wurden die Varianzanalyse für Cross-over-Design (Wallenstein, 1977) und der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen eingesetzt (Sachs, 1978).

Die statistische Auswertung der Gastrinbestimmungen erfolgte nach logarithmischer Umwandlung der Daten.

3. KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

3.1. Die Wirkung intravenöser und peroraler Calciumgaben auf den Serumgastrinspiegel

Calciumkarbonat ist in vielen handelsüblichen Antacida enthalten. Der von FORDTRAN 1968 beschriebene "acid rebound" hat zu einer kontroversen Diskussion über den therapeutischen Wert dieser Antacidaverbindungen geführt. In den vorliegenden Untersuchungen werden Ausmaß und Mechanismen der Gastrinfreisetzung in Abhängigkeit von der Art der Calciumgabe und des intragastrischen pH-Wertes bei Normalpersonen und bei Patienten mit Ulcus duodeni dargestellt.

3.1.1. Methodik

- a) Bei 4 Normalpersonen wurde eine Perfusion des Magens mit Natriumbikarbonat in einer Konzentration von 500 mval/l unter kontinuierlicher intragastraler pH-Messung mittels der Glas-Kalomel-Elektrode vom Typ gk 282C (Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) über 30 Minuten durchgeführt, wobei der pH-Wert im Antrum ständig über pH 7 lag. Anschließend erfolgte eine 30-minütige Perfusion mit 0,1 N HCl. Während der HCl-Perfusion lagen die pH-Werte unter pH 2. Blutentnahmen zur radioimmunologischen Gastrinbestimmung erfolgten in Intervallen von 5 bzw. 15 Minuten.

Ergebnisse:

Die Alkalisierung des Magenlumen führte bei den Normalpersonen nicht zu einer Änderung des Serumgastrinspiegels (Abb. 8). Die anschließende Perfusion mit 0,1 N HCl und pH-Werten unter pH 2,0 zeigte ebenfalls keine Beeinflussung des Serumgastrins.

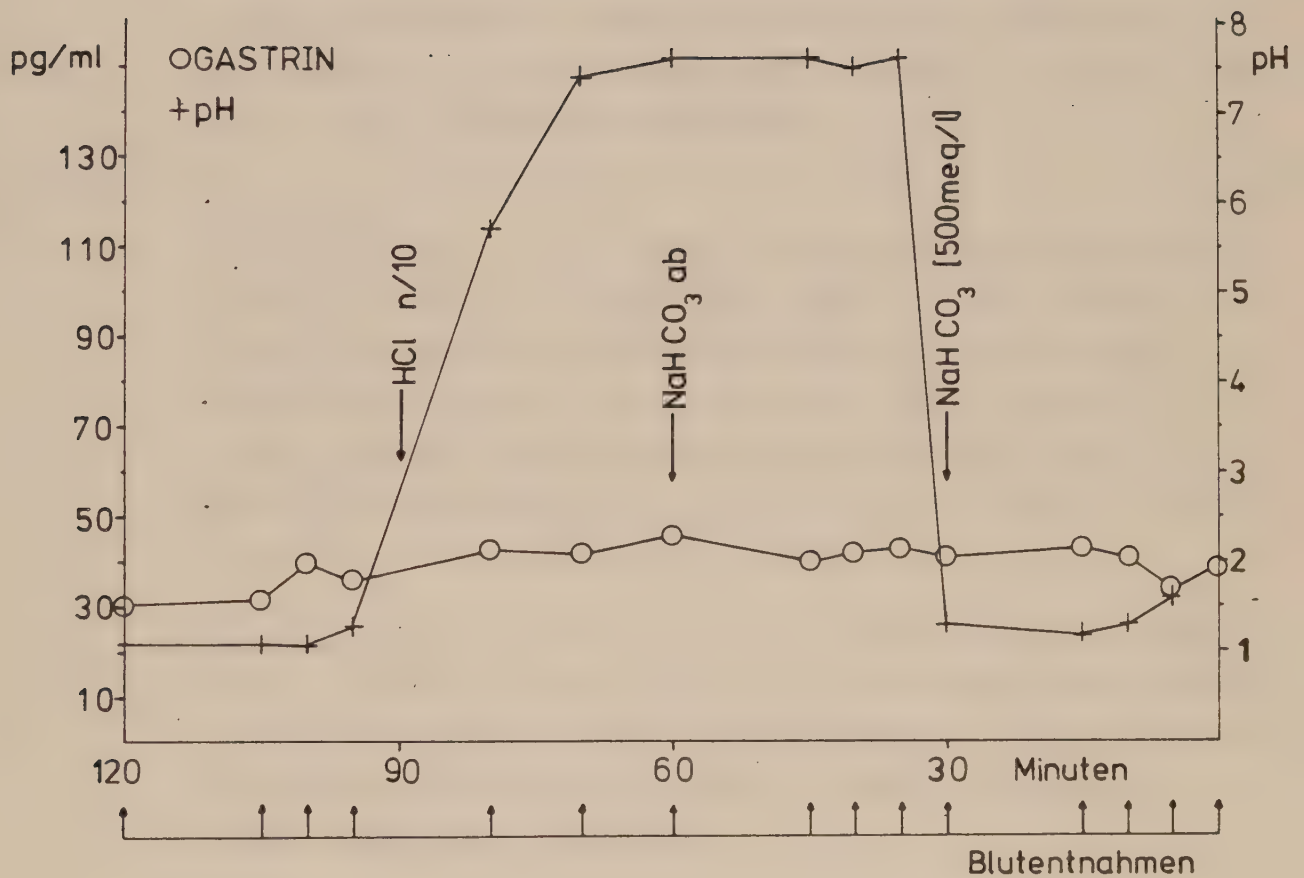


Abb. 8: Serumgastrin und intragastrales pH unter Perfusion des Magens mit NaHCO₃ und HCl (+ = pH, o = Serumgastrinspiegel)

- b) Vier Patienten, bei denen klinisch, röntgenologisch und endoskopisch Ulcera duodeni festgestellt wurden, erhielten über eine unter Röntgenkontrolle in den Fundus eingelegte Magensonde 150 ml NaHCO_3 (500 mval/l) und nach Absaugen des alkalischen Sekretes mit Abfall des pH-Wertes unter 2,0 150 ml CaCO_3 (8%) unter kontinuierlicher pH-Messung. Um eine Verklebung der Glaselektrode zu vermeiden, wurde über eine mit der Elektrode verbundene Sonde (Perfusorschlauch) kontinuierlich mit aspiriertem Magensaft gespült. Blutproben zur Gastrinbestimmung wurden in Intervallen von 5 und 15 Minuten entnommen.

Ergebnisse:

Nach Gabe von 150 ml NaHCO_3 wurde der intragastrische pH-Wert auf pH 7,0 angehoben (Abb. 9), der Serumgastrinspiegel blieb während dieser Phase konstant. Nach Bolusgabe von 150 ml 8 %igem CaCO_3 kam es zu einer weniger ausgeprägten pH-Verschiebung auf pH 5,0, der Serumgastrinspiegel stieg jedoch um mehr als das Doppelte von 90 pg/ml auf 215 pg/ml an.

- c) Drei magengesunde Probanden erhielten 100 ml 7 %iges CaCl_2 peroral. Blutentnahmen erfolgten wie beschrieben zur Serumgastrin- und Calciumbestimmung. Calcium wurde flammenphotometrisch bestimmt (Flammenphotometer Firma Eppendorf, Hamburg).

Ergebnisse:

Abbildung 10 zeigt die bei den drei Probanden erhobenen Befunde. In allen Fällen kam es zu einem deutlichen Anstieg des Serum-Calciumspiegels innerhalb der ersten 10 Minuten nach Gabe des Probetrunkes mit gleichzeitiger Stimulation der Gastrinfreisetzung, die innerhalb der ersten Stunde am ausgeprägtesten war. Die Serumgastrinspiegel blieben während der gesamten Versuchsdauer erhöht.

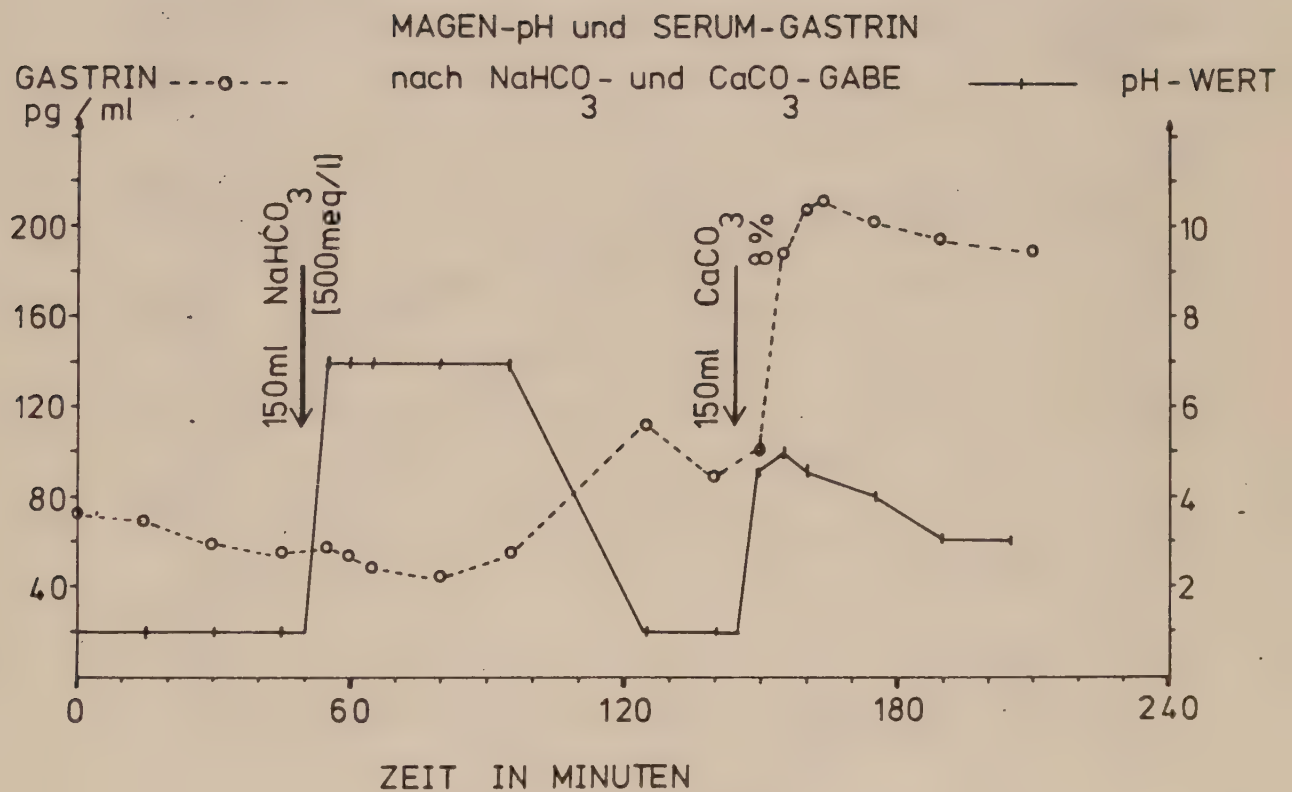


Abb. 9: Intragastrisches pH und Serumgastrinspiegel vor und nach Gabe von Natriumbikarbonat und Calciumkarbonat.

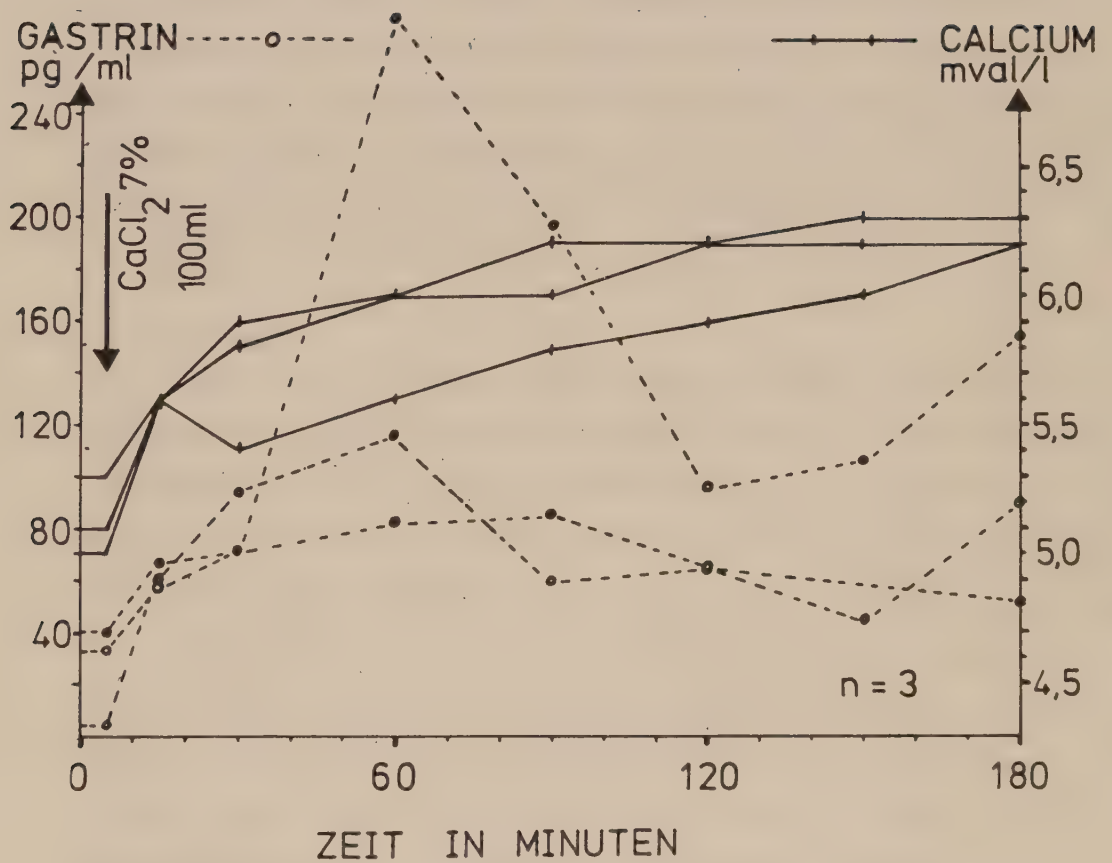


Abb. 10: Serum-Calciumkonzentration und Serumgastrinspiegel vor und nach Gabe von Calciumchlorid.

- d) Bei zehn Patienten - enthalten sind in dieser Gruppe die vier Patienten der unter b) beschriebenen Versuchsanordnung - wurden 150 ml 8 %iges CaCO_3 über die Magensonde gegeben. Bei einem Teil der Patienten erfolgte gleichzeitig die beschriebene pH-Messung mit Spülung der Elektrode. Die durchgeführte Sekretionsanalyse ergab eine BAO von $\bar{x} = 10,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$ und eine PAO von $\bar{x} = 50,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$. Blutproben zur Serumgastrin- und Calciumbestimmung wurden in 5 und 15-Minuten-Fraktionen entnommen. Gleichzeitig wurden Magensaftproben von 5 ml zur flammenphotometrischen Bestimmung der Calciumionenkonzentration im Magensaft aspiriert. Um die weitere Bildung des CaCl_2 zu vermeiden, wurde der Magensaft zentrifugiert (3500 U/min, Christ-Zentrifuge) und die Calciumionenkonzentration im Überstand bestimmt.

Ergebnisse:

Die Gabe von 150 ml 8 %igem CaCO_3 führte zu einem pH-Anstieg auf pH 5. Die Serumgastrinwerte stiegen von nüchtern $\bar{x} = 62 \text{ pg/ml}$ auf maximal $\bar{x} = 183 \text{ pg/ml}$ an, wobei die Serumcalciumspiegel bei allen Probanden während der Untersuchungsdauer von 110 Minuten konstant blieben. Die gleichzeitige intragastrische Calciumionenbestimmung zeigte nach CaCO_3 -Gabe eine zunehmende Ionisierung des Calciumkarbonats: die Nüchternkonzentration im Magensaft betrug $1,0 \text{ mval Ca}^{++}/\text{l}$. Eine Stunde nach CaCO_3 -Gabe fand sich ein Maximum von $103 \text{ mval Ca}^{++}/\text{l}$. Der Anstieg des ionisierten intragastrischen Calciums und des Serumgastrins verlief parallel. Nach dem t-Test für gepaarte Daten waren die Anstiege sowohl für Calcium als auch für Gastrin signifikant ($p < 0,05$) (Abb. 11).

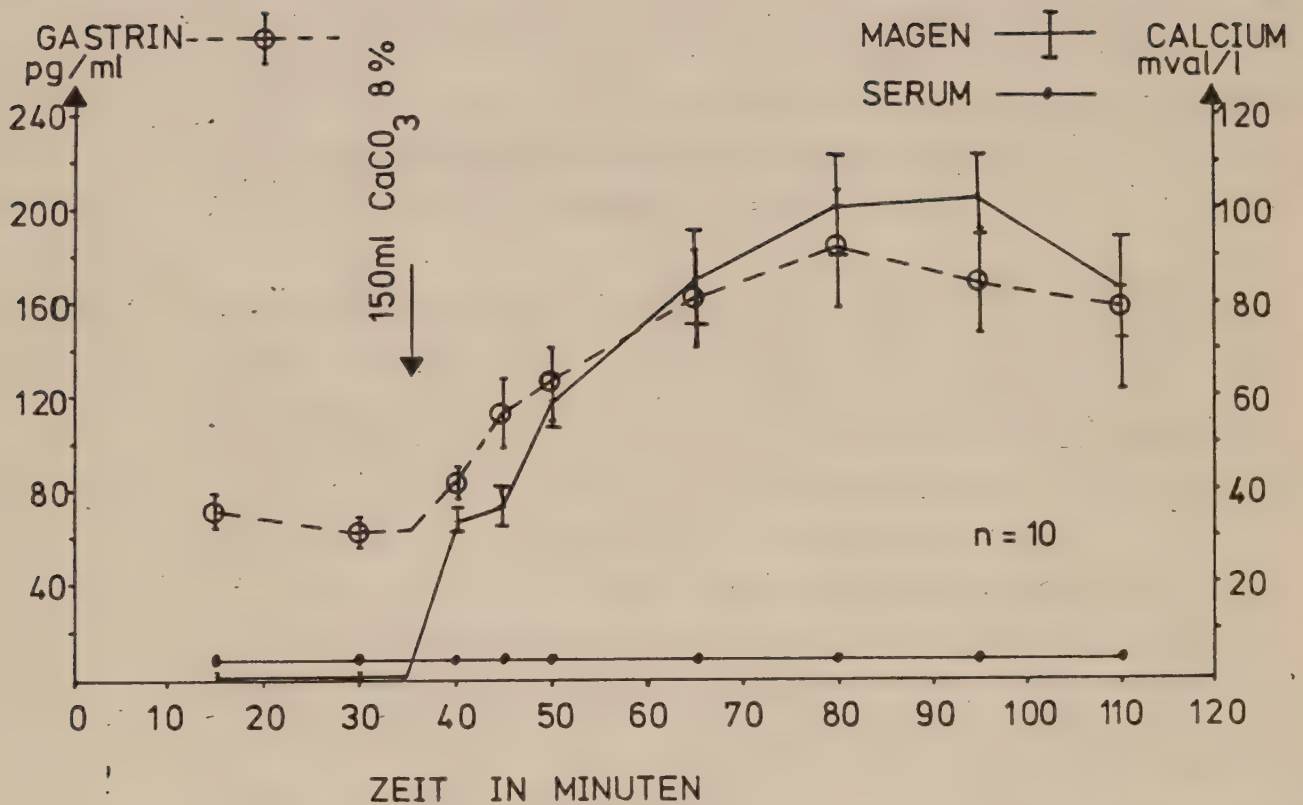


Abb. 11: Serumgastrin-, Serumcalciumspiegel und Calciumionenkonzentration im Magensaft vor und nach Gabe von 150 ml 8 %igem Calciumkarbonat bei Patienten mit Ulcus duodeni.

- e) Zur weiteren Differenzierung der Calciumwirkung erhielten fünf Probanden in einer ersten Untersuchung 150 ml 8 %iges Calciumkarbonat und in einer zweiten Untersuchung 12 mg Calcium/kg/3 Stunden als Infusion. Blutproben zur Serumcalcium- und Serumgastrinbestimmung erfolgten in 15-Minuten-Intervallen.

Ergebnisse:

Nach peroraler CaCO_3 -Gabe blieben die Serumcalciumspiegel unverändert, unter der Calciuminfusion stiegen die Serumspiegel auf Werte um 6,0 - 7,0 mval/l an. Die Serumgastrinwerte zeigten nach CaCO_3 einen deutlichen Anstieg von $\bar{x} = 63$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 184$ pg/ml (Abb. 12). Unter der Calciuminfusion kam es nur zu einem geringen Anstieg der Serumgastrinwerte von $\bar{x} = 67$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 109$ pg/ml.

- f) Fünf magengesunde Probanden und acht Patienten mit einem Ulcus duodeni wurden untersucht. Die bei den Ulkuspatienten vor der Untersuchung durchgeführte Magensekretionsanalyse (6 ug Pentagastrin/kg) ergab in allen Fällen eine deutliche Hypersekretion mit einer BAO von $\bar{x} = 8,4$ mval H^+ /h und einer PAO von $\bar{x} = 40,1$ mval H^+ /h. Bei allen Probanden wurde ein Calcium-Infusionstest mit 12 mg/kg/3 Stunden durchgeführt, wobei der Magen in einer zweiten Untersuchung über eine im Fundus ventriculi liegende Magensonde mit 1,0 molarer NaHCO_3 -Lösung alkalisiert wurde. Die intragastrischen pH-Werte wurden mittels der beschriebenen Glas-Kalomel-Elektrode kontrolliert. Während der Untersuchung erfolgten Blutentnahmen in 15-minütigem Abstand zur Bestimmung der Serumgastrinwerte.

Ergebnisse:

Die alleinige Calcium-Infusion ohne Alkalisierung führte bei den fünf magengesunden Probanden zu einer geringgradigen, jedoch nicht signifikanten Gastrinfreisetzung:

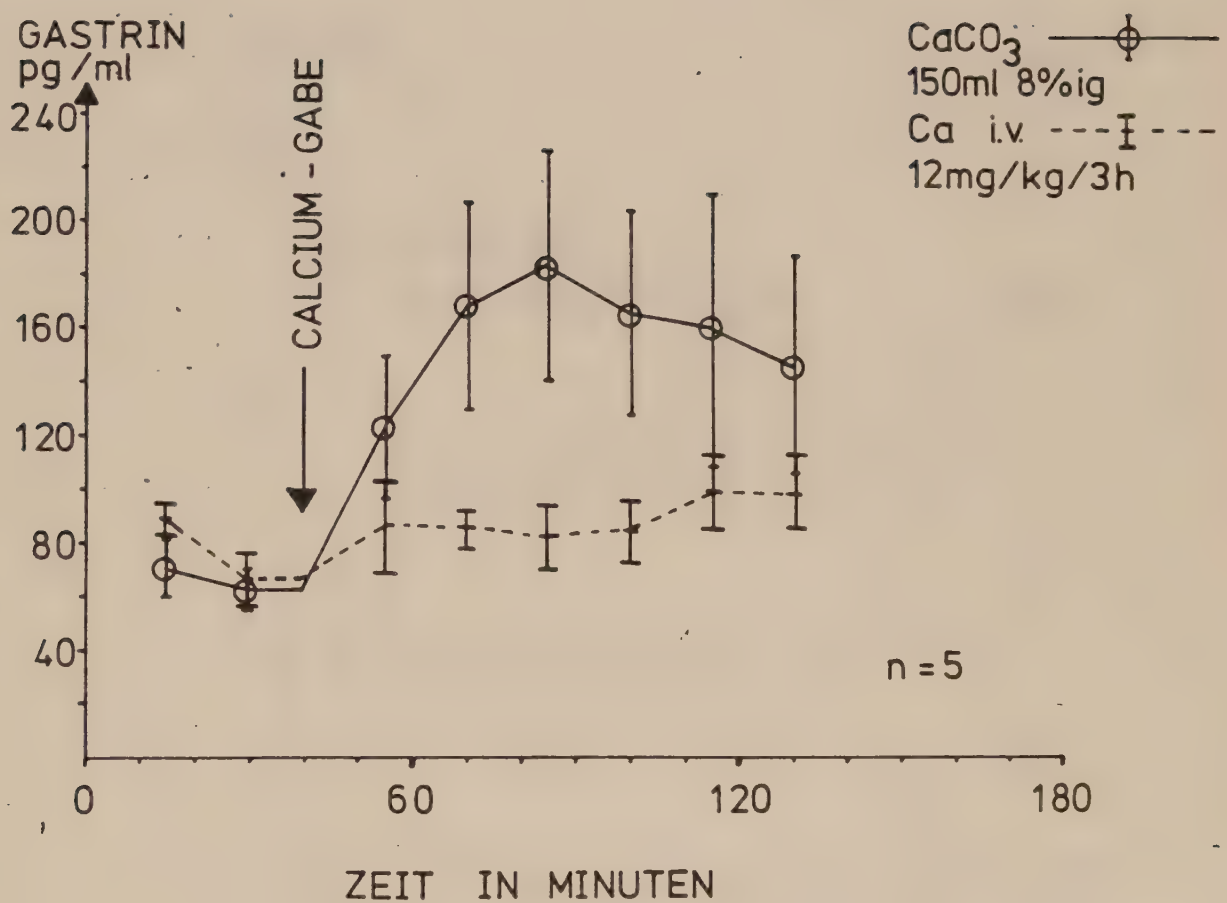


Abb. 12: Serumgastrinspiegel vor und nach Gabe von 150 ml 8. %igem Calciumkarbonat (—) sowie vor und nach Gabe von 12 mg Calcium/kg Körpergewicht pro 3 Stunden (---).

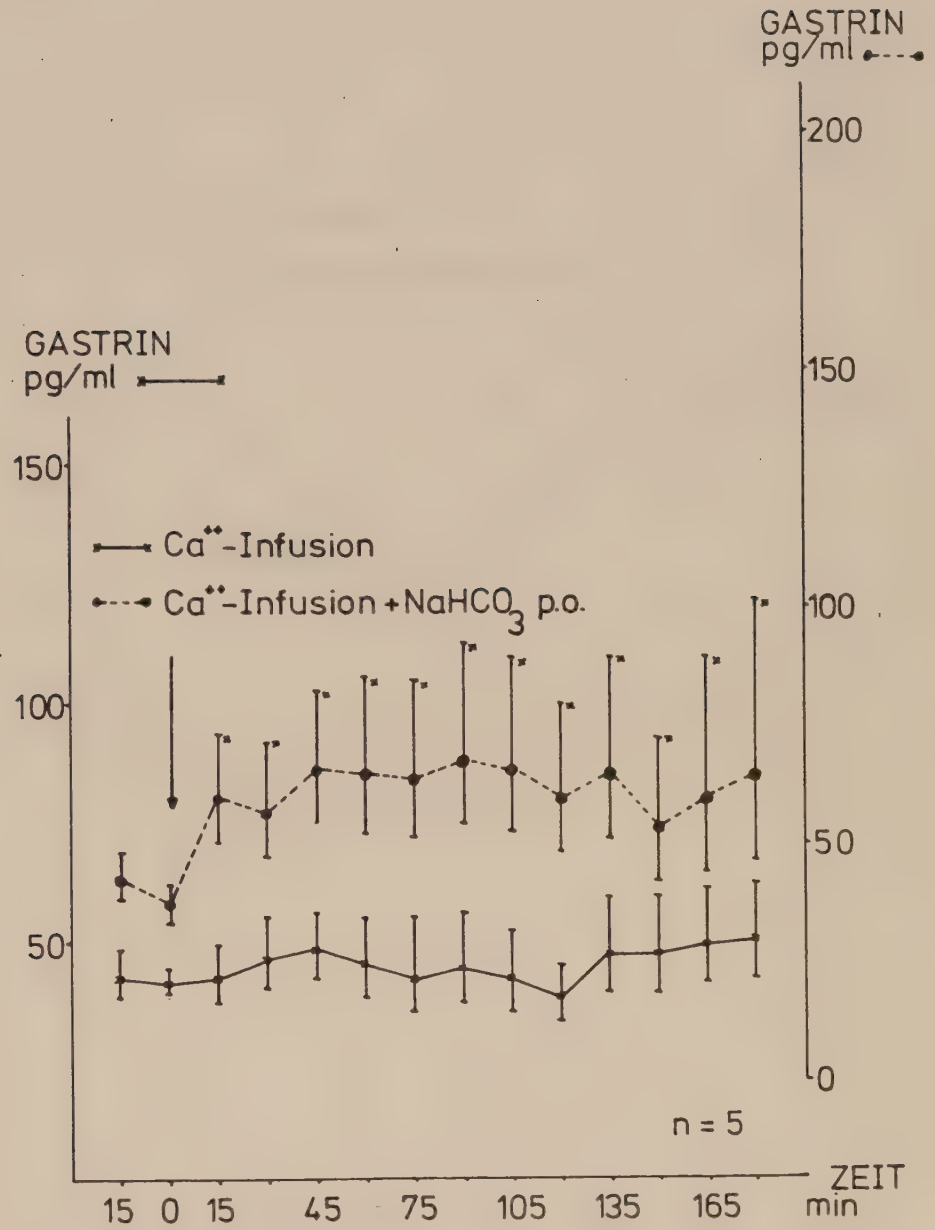


Abb. 13: Serumgastrin bei Normalpersonen unter Calcium-Infusion ohne (—) und mit (---) gleichzeitiger intragastrischer Alkalisierung.
+ = $p < 0,05$ (Anstieg gegenüber basal)

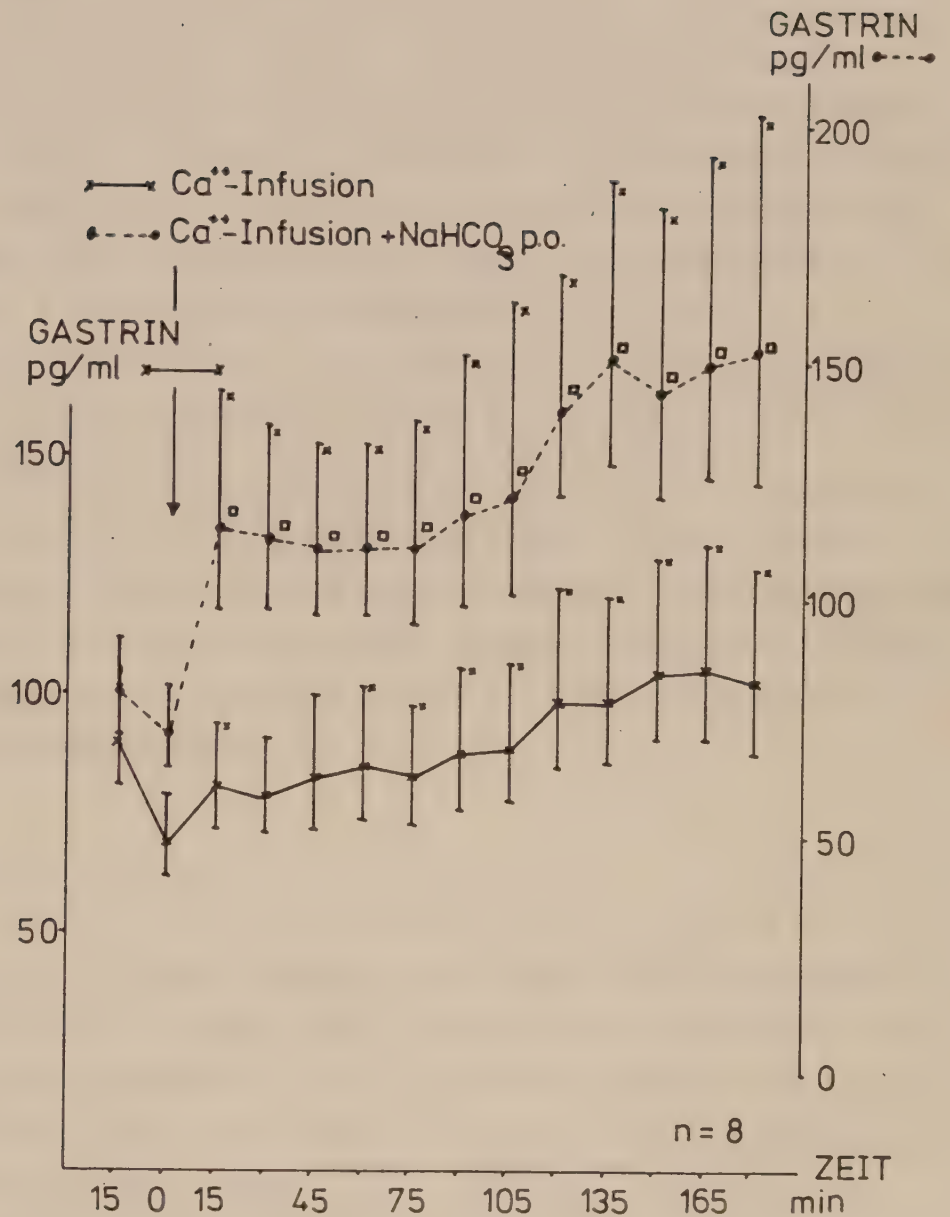


Abb. 14: Serumgastrin bei Ulcus duodeni Patienten unter Calcium-Infusion ohne (—) und mit (---) gleichzeitiger intragastrischer Alkalisierung.
 + = $p < 0,05$ (Anstieg gegenüber basal)
 □ = $p < 0,05$ (Anstieg der Einzelwerte im Vergleich zur Kontrolluntersuchung)

Die Werte stiegen von basal $\bar{x} = 41$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 50$ pg/ml an. Unter gleichzeitiger Alkalisierung fand sich bei denselben Probanden ein Gastrinanstieg von basal $\bar{x} = 38$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 68$ pg/ml. Nach dem t-Test für verbundene Stichproben war dieser Anstieg mit einem $p < 0,05$ signifikant (Abb. 13).

Im Vergleich zur magengesunden Kontrollgruppe führte bei den acht Patienten mit einem Ulcus duodeni bereits die alleinige Calcium-Infusion ohne Alkalisierung zu einem signifikanten Anstieg der Serumgastrinwerte von basal $\bar{x} = 69$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 106$ pg/ml.

Bei gleichzeitiger intragastrischer Alkalisierung kam es bei den Ulkuspatienten zu einer zusätzlichen deutlichen Stimulation der Gastrinfreisetzung von basal $\bar{x} = 72$ pg/ml auf maximal $\bar{x} = 153$ pg/ml. Der Vergleich der Einzelwerte vor und nach Alkalisierung zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg unter Alkalisierung (Abb. 14). Der prozentuale Anstieg nach Alkalisierung betrug in der Kontrollgruppe 71 % und in der Gruppe der Ulkuspatienten 112 %.

3.1.2. Diskussion

Eine antrale Gastrinfreisetzung erfolgt auf chemische (Fritsch, 1974, Byrne, 1977, Lam, 1980), möglicherweise mechanische (Soares, 1977) und vagale Reize, wobei durch Säure im Antrum eine Hemmung der stimulierten Gastrinfreisetzung erfolgt (Walsh, 1980). HARTY und Mitarbeiter konnten 1981 an Antrumzellkulturen der Ratte die Bedeutung des Calciums bei der Regulation der antralen Gastrinfreisetzung zeigen. Aufgrund ihrer Befunde ist auf zellulärer Ebene die durch cyclisches AMP stimulierte Gastrinfreisetzung zumindest teilweise Ca^{++} -abhängig, wobei die Autoren annehmen, daß der transmembranöse Ca^{++} -Transport für den Ablauf sekretorischer Mechanismen von Bedeutung ist (Harty, 1981).

Weder bei Normalpersonen noch bei Patienten mit einem Ulcus duodeni unterliegt die basale Gastrinsekretion nach unseren Befunden der Regulation durch den pH-Wert. Perfusion mit Natriumbikarbonat oder HCl führt unter Basalbedingungen zu keiner Änderung des Serumgastrinspiegels. Auch das duodenale Gastrin unterliegt unter basalen Bedingungen keiner pH-abhängigen Regulation (Fritsch, 1973). Die nach Gabe von CaCO_3 beobachtete Gastrinstimulation - die pH-Verschiebung zum neutralen Bereich war wesentlich geringer: pH 5 gegenüber pH 7 nach NaHCO_3 - ist somit nicht ursächlich durch die pH-Verschiebung, sondern durch eine direkte Calcium-Wirkung auf die G-Zelle bedingt. Der Vergleich des Gastrin-stimulierenden Effektes einer Calciumchlorid-Lösung, die zu einem Anstieg des Serumcalciumspiegels führte und der Wirkung einer Calciumkarbonat-Gabe ohne Änderung des Serumcalciumspiegels weist auf eine lokale Stimulation der G-Zelle hin, wobei die Gastrinfreisetzung parallel zum Anstieg des ionisierten Calciums im Magen zunahm. Für die überwiegend lokale Wirkung sprechen auch die Ergebnisse der Paralleluntersuchungen mit oraler Calciumkarbonat-Gabe ohne Anstieg des Serumcalciums und mit intravenöser Dauergabe von Calcium mit Anstieg des Serumcalciums. Unter der Calcium-Infusion war die Gastrinstimulation signifikant geringer. FEURLE und HOLTERMÜLLER konnten zeigen, daß der intraluminale Effekt des Calciums auf die Gastrinfreisetzung dabei nur zum Teil pH-abhängig ist (Feurle, 1975, Holtermüller, 1974). Ulcus duodeni-Patienten zeigen im Vergleich zu Normalpersonen nach intravenöser Calciumzufuhr eine signifikante, wenn auch geringe Stimulation der Gastrinfreisetzung. Unter gleichzeitiger Alkalisierung des Magenumens wird die Gastrinfreisetzung auch bei Normalpersonen stimuliert. Bei der Gruppe der Patienten mit Ulcus duodeni führt die Alkalisierung zu einer zusätzlichen signifikanten Stimulation. Bei den Normalpersonen wird die Gastrinfreisetzung durch die gleichzeitige Stimulation der H^+ -Sekretion im Sinne eines

Rückkopplungsmechanismus gehemmt. Nach Ausschaltung dieser Rückkopplung durch Alkalisierung zeigen auch Normalpersonen einen Gastrinanstieg. Bei Patienten mit Ulcus duodeni reicht offensichtlich die Hemmwirkung der stimulierten H^+ -Sekretion nicht aus, den Calciumeffekt auf die G-Zelle vollständig zu unterdrücken. Die Ausschaltung der noch bestehenden Hemmwirkung über einen Rückkopplungsmechanismus durch Alkalisierung führt noch zu einer zusätzlichen Stimulation. Als mögliche Ursache werden folgende Mechanismen diskutiert:

1. Bei Ulcus duodeni-Patienten liegt eine Störung des Rückkopplungsmechanismus vor.
2. Ulkuspatienten zeigen eine im Vergleich zu Normalpersonen gesteigerte Empfindlichkeit der G-Zellen gegenüber Calcium-Ionen.
3. Ulkuspatienten zeigen eine vermehrte Freisetzung extragastrischen Gastrins, das durch den Rückkopplungsmechanismus nicht hemmbar ist.

Die Behandlung des peptischen Ulkusleidens mit Calciumhaltigen Antacida, das in vielen handelsüblichen Präparaten wegen seiner hohen Neutralisationskapazität - 1 g Substanz bindet 21 mval HCl - enthalten ist (Tab. 1), ist in Frage gestellt worden, da Calciumkarbonat eine reaktive Magensäuresekretion verursacht, den sogenannten "acid rebound", der bis zu 4 Stunden nach Gabe des Präparates nachweisbar ist (Fordtran, 1968, Levant, 1973). BREUHAUS und Mitarbeiter konnten 1950 erstmals die Wirkung von Calciumkarbonat auf die Säuresekretion zeigen. Sie fanden, daß die nächtliche Säuresekretion nach Gabe von Calciumkarbonat größer war als nach Gabe von Aluminiumhydroxyd (Breuhaus, 1950). BEHAR und Mitarbeiter wiesen den Gastrin- und Säure-stimulierenden Effekt des Calciumkarbonats auch bei Gabe sehr niedriger Dosen (0,5 g = 10 mval Neutralisationskapazität) nach (Behar, 1977). Nach HOLTERMÜLLER beträgt die Stimulation der Säure bis zu 1/3 der maximal stimulierbaren Sekretionsrate (Holtermüller, 1979).

Handelsname	Erforderliche Dosis (g) zur Neutralisation von 50 mval HCl
Aludrox ^R	27,9
Gaviscon ^R	28,8
Gelusil ^R	31,8
Kompensan ^R	33,6
Locid ^R	15,3
Maaloxan ^R	18,6
Masigel ^R	36,8
Neutralon-Lac ^R	27,5
Phosphalugel ^R	324,6
Solugastril ^R	12,6

Tabelle 1: Erforderliche Dosis in Gramm verschiedener
Antacida zur Neutralisation von 50 mval
Salzsäure.

3.2. Sekretin

3.2.1. Einleitung

DOLINSKI (zitiert nach Hubel, 1972) beschrieb bereits 1894 eine Stimulation der Bikarbonatsekretion des Pankreas nach Gabe von Salzsäure. MATTHEW und DRAGSTED (Matthew, 1932) beobachteten bei Hunden die Entwicklung peptischer Ulcera, wenn sie das Pankreassekret kontinuierlich über eine Sonde nach außen ableiteten. Auf die Möglichkeit, Sekretin in der Therapie des Ulcus duodeni anzuwenden, wies GROSSMAN 1966 hin (Grossman, 1966). Bei Hunden konnte im Duodenum nach Injektion von 75 klinischen Einheiten Sekretin über 15 Minuten ein pH-Anstieg von pH 1,2 auf pH 7,4 gemessen werden.

Neben der Pankreasdiagnostik wird Sekretin auch zur Differentialdiagnose der Hypergastrinämie eingesetzt (Arnold, 1974).

Nach Entwicklung eines Radioimmunoassay für Sekretin konnten erste Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie des Sekretins durchgeführt werden (Schaffalitzky, 1979 a + b). Durch Synthese des Sekretins wurden erstmals auch Therapiestudien mit größeren Patientenkollektiven möglich (König, 1977), wobei durch Kopplung an einen Depot-Träger eine deutliche Wirkungsverlängerung erzielt werden konnte (Demling, 1975).

3.2.2. Synthetisches Sekretin - natürliches Sekretin

Synthetisches Sekretin bietet gegenüber natürlichem Sekretin folgende Vorteile:

- a) Es handelt sich um eine chemisch definierte Substanz, die auf Gewichtsbasis dosiert werden kann.
- b) Es ist frei von anderen aktiven Bestandteilen, insbesondere Pankreozymin.

Durch vergleichende Untersuchungen an 16 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 23 und 31 Jahren wurde die Wirkung synthetischen und natürlichen Sekretins auf die exokrine Pankreasfunktion im intraindividuellen Vergleich gemessen. Im Anschluß an die Sekretengabe erfolgte jeweils eine Pankreozyminstimulation zum Nachweis der normalen Sekretionskapazität des Pankreas (Einzelheiten zur Methodik siehe Hoppe, 1980).

Methodik:

Die Zuordnung der Probanden erfolgte randomisiert im Cross-over-Design. Zwischen beiden Untersuchungen lagen mindestens 7 Tage. Die Sekretin- und Pankreozymin-dosierung betrug 1 KE/kg intravenös.

Zur Anwendung kamen:

- a. Hochgereinigtes natürliches Schweinesekretin von GIH Research Unit, Karolinska Institut, Stockholm: 75 KE (klinische Einheiten)/Ampulle. Aktivität 3500 - 4000 KE/mg Sekretin.
- b. Synthetisches Sekretin (Hoe 069) der Firma Hoechst AG Frankfurt: 100 KE/Ampulle. Aktivität 3900 - 4000 KE/mg Sekretin.
- c. Pankreozymin: Cholecystokinin-Pankreozymin von GIH Research Unit, Karolinska Institut, Stockholm: 100 KE/Ampulle.

Nach Legen einer Sarles-Sonde unter Röntgenkontrolle wurde das Duodenalsekret abgesaugt und anschließend über 30 Minuten zur Bestimmung der Basalsekretion gesammelt. Nach Sekretengabe erfolgte die kontinuierliche Sekretgewinnung über 4 x 15 Minuten, anschließend wurde Pankreozymin verabreicht, wobei die Sammelperiode ebenfalls 4 x 15 Minuten betrug. Die Bestimmung der Bikarbonatkonzentration erfolgte nach LAGERLÖF (Lagerlöf, 1942), die Enzymaktivitäten wurden entsprechend der Multicenterstudie des European Pancreatic Club gemessen (Einzelheiten siehe Hoppe, 1980).

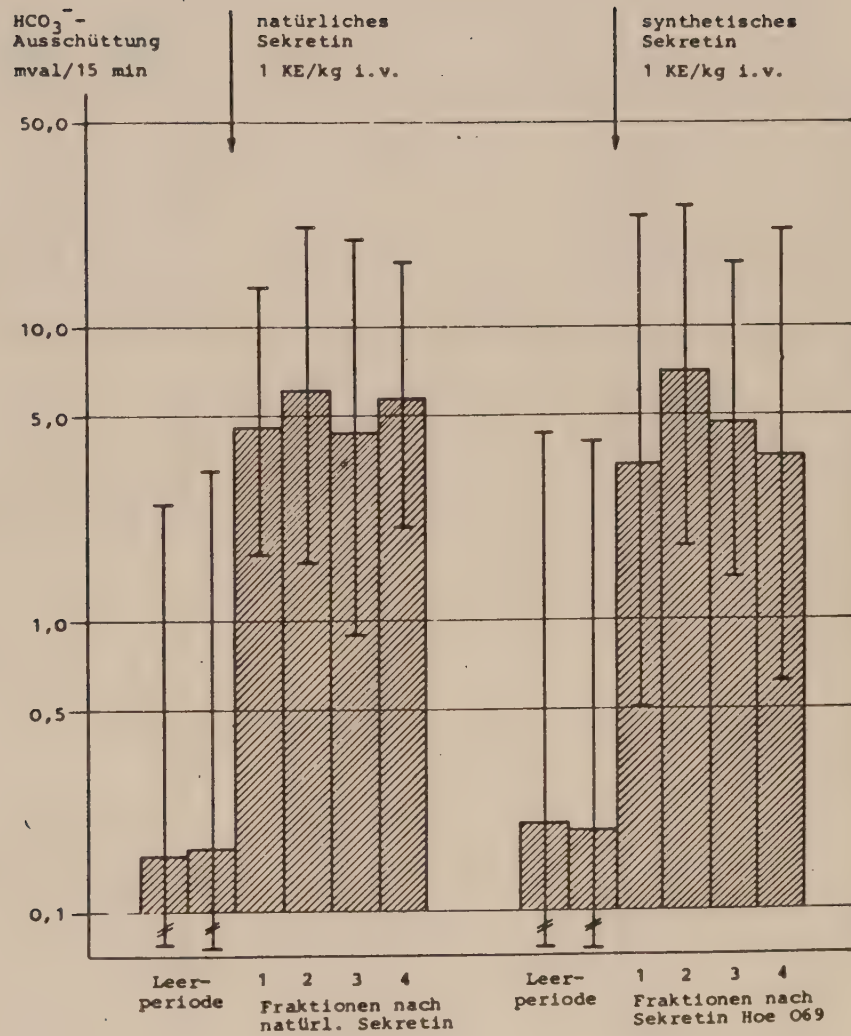


Abb. 15: Bikarbonatsekretion vor Stimulation und nach intravenöser Injektion von natürlichem und synthetischem Sekretin ($n = 16$, $\bar{x} \pm 2s$)

Sekretin		PVO ml/15'	MVO ml/15'	Amylase U/min	Chymo- trypsin U/min	Lipase U/min	Trypsin U/min
natürlich (Stockholm)	$\bar{x}$	7,0	5,2	505	33,1	2016	65,8
	$\bar{x} \pm 2s$	3,4-10,6	1,6-8,8	183-1395	10,8-101,4	565-7197	23,3-185,4
synthetisch (HOE 069)	$\bar{x}$	6,6	4,6	419	26,5	1948	56,9
	$\bar{x} \pm 2s$	2,4-10,8	1,2-8,0	139-1260	6,5-107,8	562-6759	15,2-213,0

PVO = maximales Sekretvolumen

MVO = durchschnittliches Sekretvolumen

Tabelle 2: Vergleich der Wirkung von natürlichem Sekretin und synthetischem Sekretin auf die Pankreassekretion bei 16 gesunden Probanden.

Ergebnisse:

Sowohl nach Gabe natürlichen Sekretins als auch nach Injektion synthetischen Sekretins kommt es zu einem ausgeprägten Anstieg der Bikarbonatsekretion gegenüber basal (Abb. 15). Zwischen den beiden untersuchten Sekretin-Präparationen bestand kein signifikanter Unterschied. Die maximale Bikarbonatkonzentration betrug nach Gabe natürlichen Sekretins $\bar{x} = 95 \text{ mval/l}$, nach Injektion synthetischen Sekretins $\bar{x} = 97 \text{ mval/l}$. Die höchste in einer der Sammelperioden erreichte Bikarbonatsekretion ergab für natürliches Sekretin $\bar{x} = 8,3 \text{ mval/15 min}$ und für synthetisches Sekretin $\bar{x} = 7,8 \text{ mval/15 min}$.

Tabelle 2 gibt die durchschnittlichen Sekretvolumina, die Amylase-, Chymotrypsin-, Lipase- und Trypsinsekretionsrate nach Stimulation mit den beiden Sekretin-Präparationen an, wobei die Enzymausschüttung nach natürlichem Sekretin geringgradig, jedoch nicht signifikant höher liegt. Zusammenfassend ergab sich für die untersuchten Parameter - Sekretvolumen, Bikarbonat- und Enzymsekretion - kein signifikanter Unterschied.

3.2.3. Depot-Sekretin

Die Einführung des Sekretins als mögliche Therapieform des peptischen Ulcusleidens ist eingeschränkt

- a) durch die notwendige parenterale Applikationsform
 - nasal verabreichtes Sekretin zeigt nur 1/20 der Wirksamkeit (B'Hend, 1973) - und
- b) durch die kurze Halbwertszeit des Sekretins
 - 17 Minuten gemessen an der Bikarbonatsekretion (Lehnert, 1969) und 2,5 Minuten gemessen an den Blutspiegeln (Rayford, 1975).

Durch Kopplung des synthetischen Sekretins an einen Depot-Träger konnte das Problem der kurzen Wirkungsdauer gelöst werden (Schleyerbach, 1973), wobei als Depot-

Träger Polyphloretinphosphat + Haemaceel^R - eine Gelatine-Präparation mit einem Molekulargewicht von 35 000 - zur Anwendung kam (Haemaceel^R, Behringwerke AG, Marburg).

Methodik:

Bei acht magengesunden Probanden ohne anamnestische oder klinische Hinweise auf eine Pankreaserkrankung wurde unter Röntgenkontrolle eine doppelläufige Duodenalsonde in das Duodenum eingelegt und der Ballon im Bulbus duodeni zur Refluxprophylaxe vorsichtig gebläht. Gleichzeitig erhielten die Probanden eine Magensonde, deren Spitze in das Antrum gelegt wurde. Sowohl die basale Pankreassekretion als auch die basale Magensaftsekretion wurden über 4 mal 15 Minuten nach Verwerfen des Leersekretes bestimmt. Anschließend erfolgte die subcutane Injektion von 10 KE Depot-Sekretin/kg Körpergewicht mit Gewinnung des Pankreas- und Magensekretes in 15-Minuten-Fractionen, Bestimmung des Sekretvolumens und der Bikarbonat- bzw. H^+ -Konzentration. Reflux wurde sorgfältig protokolliert. Blutentnahmen erfolgten in 15-Minuten-Intervallen zur Gastrin- und Sekretinbestimmung.

Ergebnisse:

Aufgrund der Untersuchungen der Arbeitsgruppe um DEMLING (Demling, 1973) und eigener Befunde (Scholten, 1976, Müller, 1980) ergeben sich folgende Charakteristika für Depot-Sekretin nach subcutaner Injektion:

- a) Nach 15 Minuten erfolgt ein meßbarer Anstieg des Sekretinspiegels, der nach 45 Minuten ein Plateau erreicht, das über 300 Minuten konstant bleibt. Die Basalwerte werden nach 390 Minuten wieder erreicht (Abb. 16).
- b) Die Stimulation der Bikarbonatsekretion gemessen an der Bikarbonatkonzentration bleibt über 6 bis 10 Stunden wirksam (Abb. 17).
- c) Die H^+ -Sekretion wird über 6 bis 8 Stunden gehemmt, wobei zum Teil ein alkalischer Reflux nachweisbar war (Abb. 18).

Plasmasekretin nach s.c. Injektion von Depotsekretin (n=8)

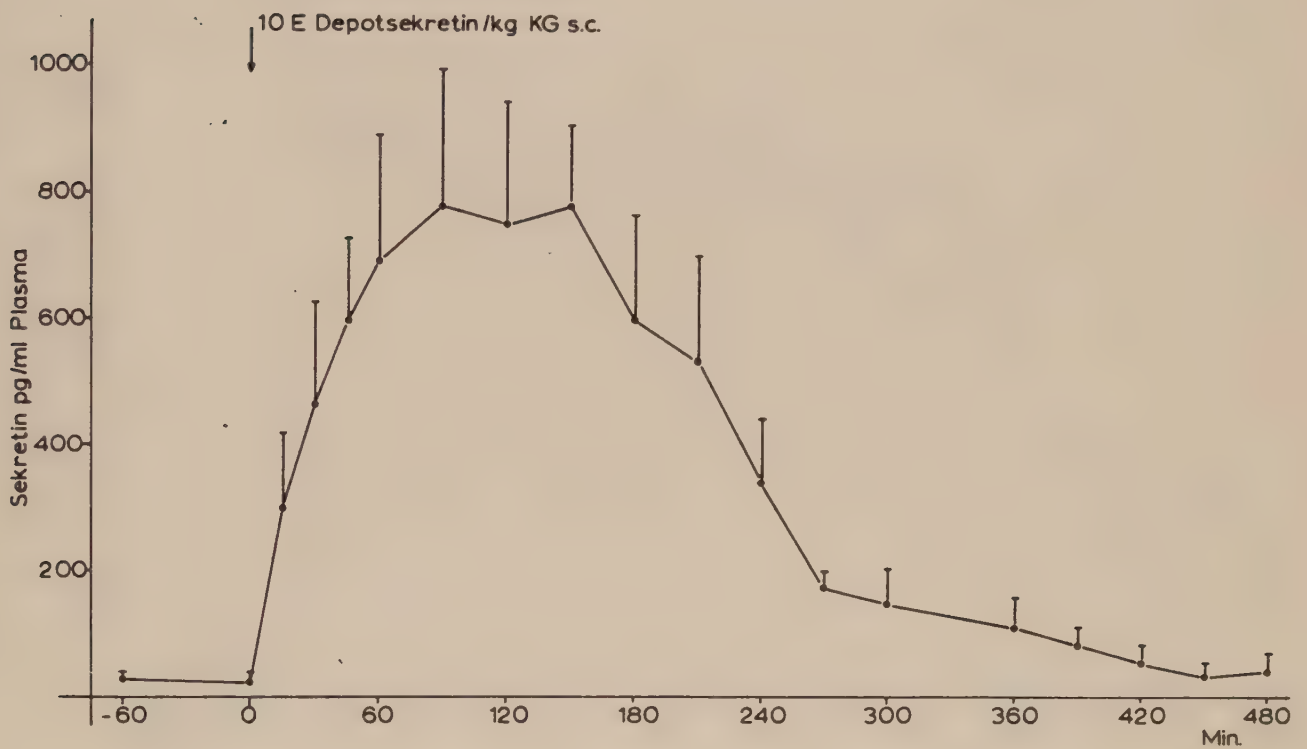


Abb. 16: Plasma-Sekretin-Spiegel nach subcutaner Injektion von Depot-Sekretin.

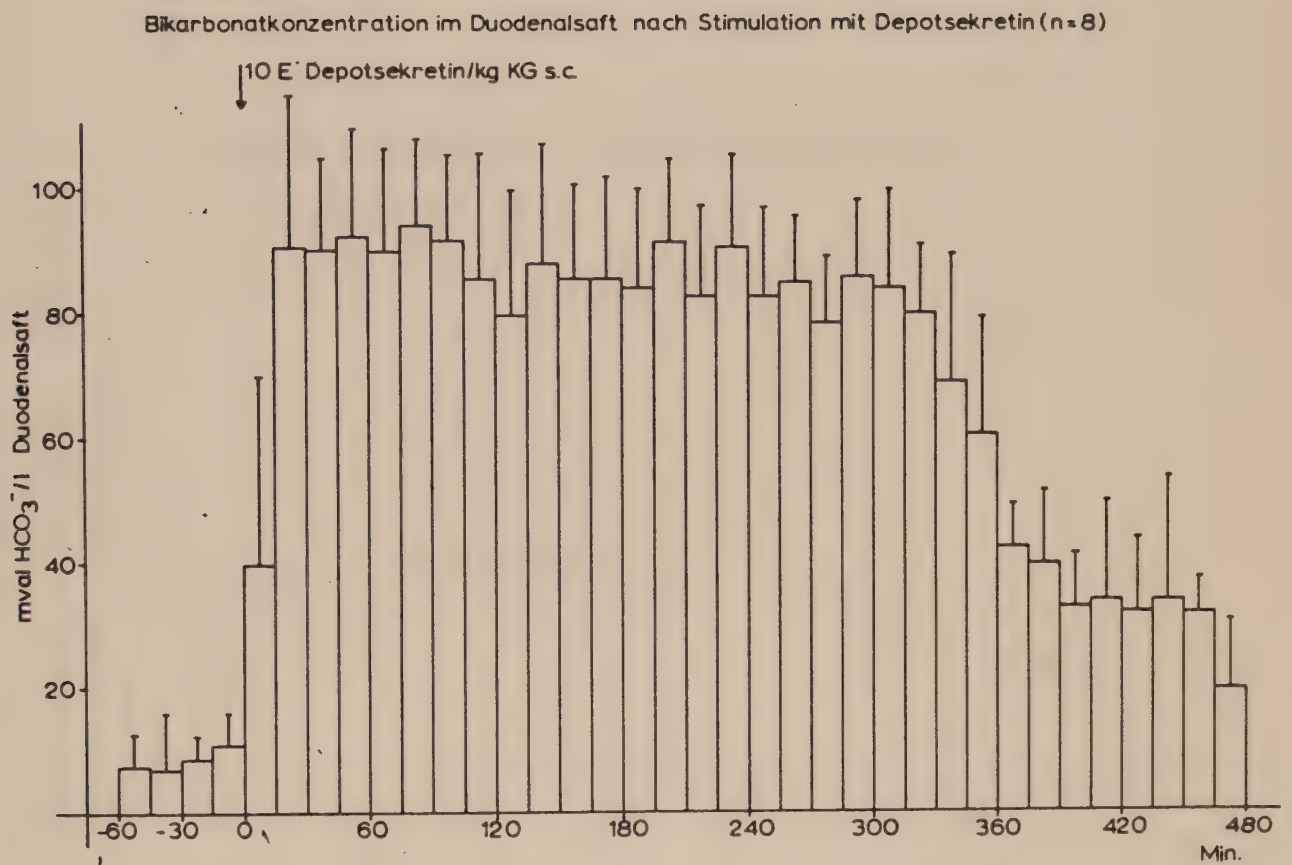


Abb. 17: Bikarbonatkonzentration nach subcutaner Injektion von Depot-Sekretin.

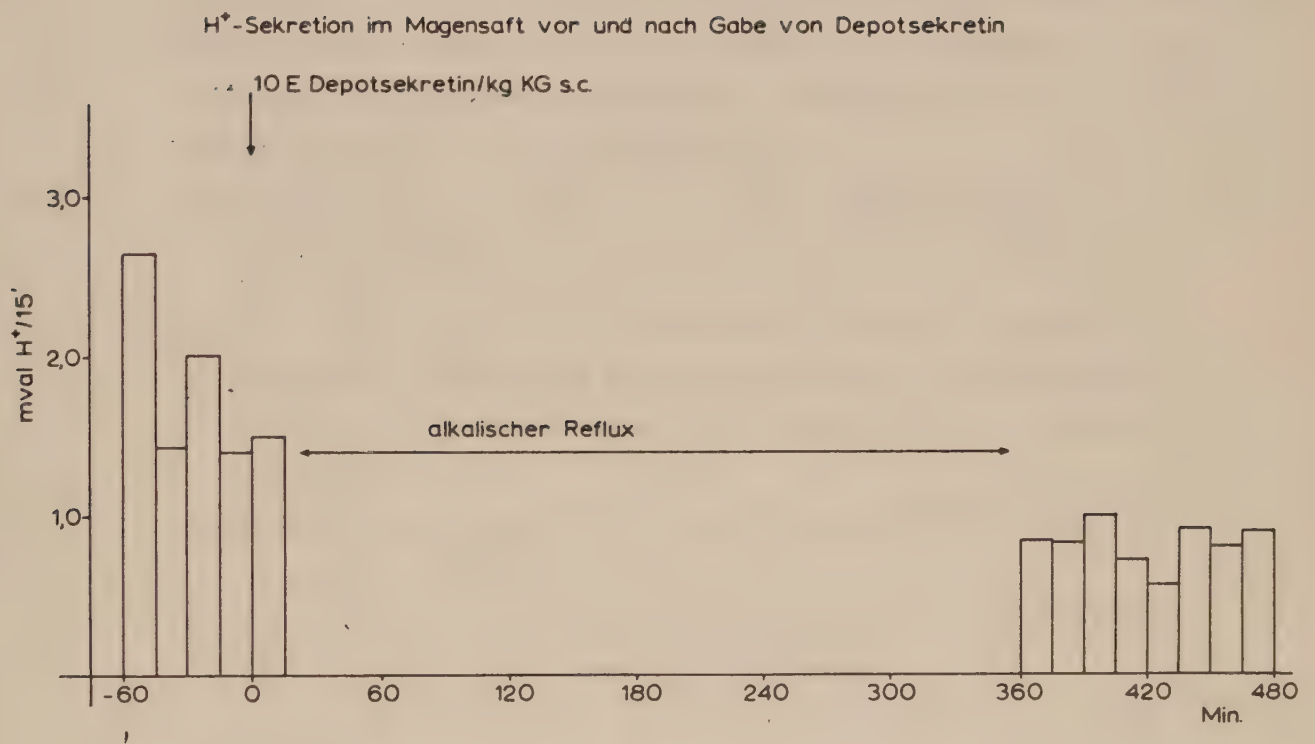


Abb. 18: H⁺-Konzentration nach subcutaner Injektion von Depot-Sekretin.

- d) Die Gastrinspiegel werden über 300 Minuten supprimiert - gemessen in % des Ausgangswertes, wobei die Hemmung 1 Stunde nach Injektion mit 50 % das Maximum erreicht (Abb. 19). An Nebenwirkungen wurde von den Probanden lediglich ein leichtes Brennen an der Injektionsstelle mit flüchtiger Hautrötung angegeben.

3.2.3.1. Klinische Untersuchungen

Läßt man als gesichert gelten, daß eine gesteigerte Säuresekretion einen wichtigen pathogenetischen Faktor bei der Entwicklung des peptischen Ulkusleidens darstellt, so ergeben sich folgende rationale Therapieansätze für Depot-Sekretin als Ulkustherapeutikum:

- a) Depot-Sekretin führt zu einer Alkalisierung des Bulbus duodeni durch Stimulation der Wasser- und Bikarbonatsekretion.
- b) Die Säuresekretion wird durch Sekretin gehemmt.
- c) Sekretin hemmt die Magenentleerung und reduziert dadurch möglicherweise den "acid load" im Bulbus duodeni.
- d) Basale und stimulierte Gastrinspiegel werden durch Sekretin supprimiert.
- e) Durch die Depotform werden die genannten Parameter über 6 bis 10 Stunden beeinflußt.

Methodik:

In einem ersten Schritt wurden im Rahmen einer Pilot-Studie 12 Patienten mit einem chronischen Ulcus duodeni-Leiden unter stationären Bedingungen behandelt ($\bar{x}$ = 50 Jahre 27 - 71 Jahre). Die Diagnosesicherung erfolgte nach Erhebung der Anamnese und des klinischen Befundes mittels Magen-Darm-Passage und Endoskopie, wobei der Ulkusdurchmesser mittels Meßlatte bestimmt wurde. Acht Patienten

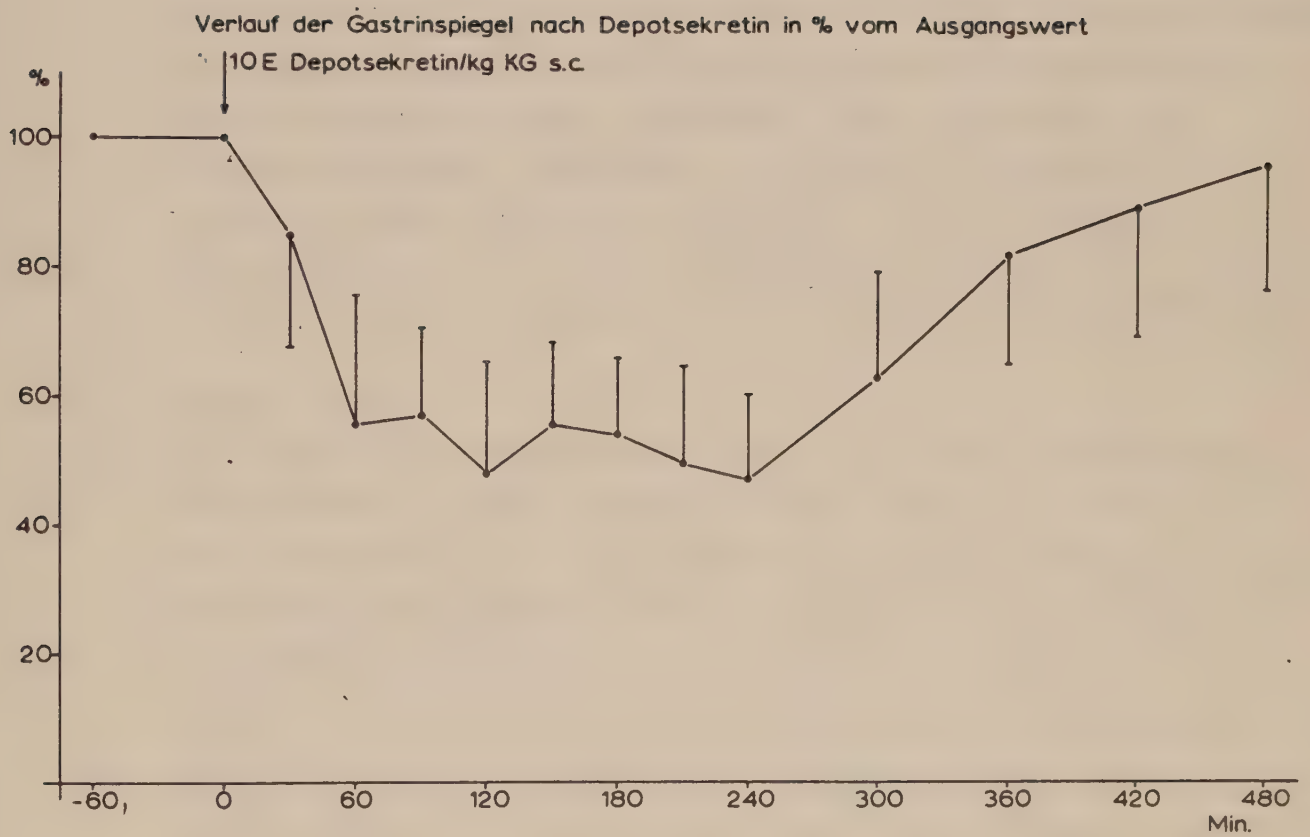


Abb. 19: Gastrinspiegel nach subcutaner Injektion von Depot-Sekretin.

erhielten anschließend Depot-Sekretin. In 10 Fällen wurde eine Magensekretionsanalyse mit Pentagastrin-Stimulation durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine normale Kost, eine Zusatzmedikation wurde nicht gegeben. Endoskopische Untersuchungen wurden vor Aufnahme in die Studie und am 7., 14. und 21. Tag nach Therapiebeginn sowie bei Ulkuspersistenz zu späteren Terminen durchgeführt. Depot-Sekretin bzw. als Placebo nur Depot-Träger wurden über 7 Tage 2 mal pro die um 8 Uhr und 20 Uhr subcutan gegeben und vom 8. - 21. Tag nur als einmalige Injektion um 8 Uhr. Die Sekretindosis/Injektion betrug 10 KE/kg subcutan. Sekretin und Depot-Träger wurden jeweils frisch vor der Injektion in 2,0 ml Aqua bidest. aufgelöst. Bei einem Teil der Patienten wurden zusätzlich intracutane Hautteste mit synthetischem Sekretin, natürlichem Schweinesekretin, Depot-Träger, NaCl 0,9 % und Histamin durchgeführt. Tabelle 3 zeigt schematisch Therapieschema und Kontrolluntersuchungen.

Ergebnisse:

Die Magensekretionsanalyse, die bei 10 der 12 Patienten durchgeführt wurde, ergab eine BAO von $\bar{x} = 6,3 \text{ mval H}^+/\text{h}$ und eine PAO von $\bar{x} = 38,6 \text{ mval H}^+/\text{h}$. Ein Patient, der zwei Tage nach Therapiebeginn symptomfrei war, brach nach 7 Tagen die Therapie ohne Begründung ab und verließ die Klinik. Vier Patienten (Nr. 9, 10, 11, 12) erhielten zu Beginn der Studie eine Placebomedikation mit dem Depot-Träger, in einem Fall war das Ulkus nach 2 Wochen abgeheilt (Nr. 12), in einem weiteren Falle erfolgte die Weiterbehandlung mit Antacida, nach 6-wöchiger Therapie bestand zwar Beschwerdefreiheit, das Ulkus war jedoch weiterhin nachweisbar (Nr. 11). Die beiden anderen Patienten (Nr. 9 und 10) wurden nach dreiwöchiger Placebomedikation mit Depot-Sekretin weiterbehandelt. Bei 6 der insgesamt 9 mit Depot-Sekretin behandelten Patienten war das Ulkus nach zweiwöchiger Therapie nicht mehr nachweisbar, die verbleibenden 3 Fälle zeigten eine deutliche Abnahme der Ulkusgröße. Die Beschwerdesymptomatik war bei allen mit

	Tag 1 - 17	Tag 8 - 21
Depot-Sekretin (10 KE/kg) s.c.	8 Uhr 20 Uhr	8 Uhr
Placebo s.c. (Depot-Träger)	8 Uhr 20 Uhr	8 Uhr
Endoskopie	7. Tag	14. Tag 21. Tag

Tabelle 3: Therapieprotokoll und Kontrolltermine der Pilot-Studie mit Depot-Sekretin beim Ulcus duodeni.

Depot-Sekretin behandelten Patienten 1 - 2 Tage nach Therapiebeginn deutlich gebessert, besonders eindrucksvoll war dieser Befund bei den beiden Patienten, die nach erfolgloser "Placebo-Therapie" mit Depot-Sekretin weiterbehandelt wurden und sofortige Beschwerdefreiheit angaben. Abbildung 20 zeigt zusammengefaßt die Ergebnisse der Pilot-Studie. An Nebenwirkungen wurden lediglich Brennen an der Injektionsstelle mit flüchtiger lokaler Hautrötung angegeben. Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) traten nicht auf. Amylase- und Lipasewerte lagen im Normbereich. Die Befunde der Hauttestung werden zusammen mit den Ergebnissen der Doppelblindstudie diskutiert.

3.2.3.2. Doppelblind-Multicenter-Studie

Aufgrund der positiven Befunde der Arbeitsgruppe um DEMLING an drei Patienten mit einem Ulkusleiden (Demling, 1975) und der Ergebnisse der eigenen Pilot-Studie wurde in einem zweiten Schritt eine Doppelblindstudie an mehreren Kliniken mit Depot-Sekretin zur Behandlung des peptischen Ulkusleidens durchgeführt (Düsseldorf, Frankfurt, Dortmund, Wilhelmshaven, Fürth).

Methodik:

67 Patienten zwischen 19 und 73 Jahren wurden behandelt, von denen 63 zur Auswertung herangezogen werden konnten. In der Therapiegruppe lag der Altersdurchschnitt bei $\bar{x} = 44$ Jahre (19 - 68 Jahre), in der Placebogruppe bei $\bar{x} = 38$ Jahre (23 - 73 Jahre). Auch bezüglich Körpergröße und -gewicht fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 4).

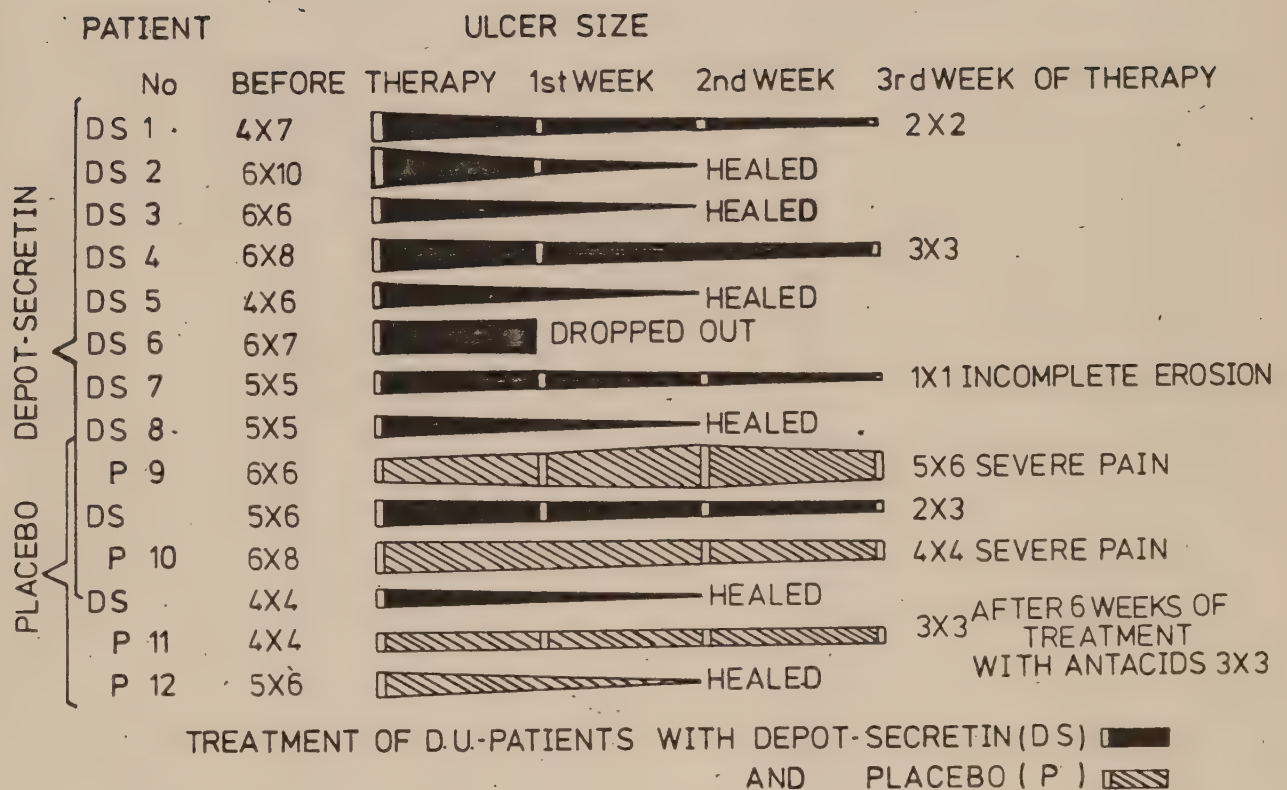


Abb. 20: Die Behandlung des Ulcus duodeni mit Depot-Sekretin (Pilot-Studie. DS = Depot-Sekretin, P = Placebo).

	HOE 069 + Depot-Träger			Placebo + Depot-Träger		
	Minimum	Median	Maximum	Minimum	Median	Maximum
Alter (J)	19	44	68	23	38	73
Größe (cm)	160	172,5	185	162	170	185
Gewicht	60	72,5	102	56	73	100

Tabelle 4: Altersverteilung, Größe und Gewicht der Patienten in der Therapie- und Placebogruppe.

Es wurden folgende Therapiegruppen gebildet:

	Zeitraum	Dosierung
Gruppe I	: 1.-7. Beh.-Tag	2x 1o KE Depot-Sekretin/kg/die s.c. 8 Uhr und 2o Uhr
	8.-21. "	1x 1o KE Depot-Sekretin/kg/die s.c. 8 Uhr
Gruppe II	: 1.-21. "	1 x 1o KE Depot-Sekretin/kg/die s. 8 Uhr
	1.-7. "	1 Ampulle Placebo s.c. 2o Uhr
Gruppe III:	1.-7. "	2x 1 Ampulle Placebo s.c. 8 Uhr und 2o Uhr
	8.-21. "	1 x 1 Ampulle Placebo s.c. 8 Uhr

Die Zuordnung erfolgt nach Sicherung der Diagnose randomisiert und doppelblind. Jeder Prüfer hatte einen eigenen Radomisierungsplan. Die Ulkusgröße wurde endoskopisch mit einer Sonde bestimmt und photographisch dokumentiert. Die Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Traktes wurde nur fakultativ vorgenommen. Die Einleitung der Therapie erfolgte innerhalb 24 Stunden nach Diagnosestellung und wurde über 21 Tage stationär durchgeführt. Endoskopische Kontrolluntersuchungen mit Ausmessen der Ulkusgröße und Photodokumentation erfolgten am 7., 14. und 21. Tag. Weitere Medikamente (Parasympatikolytika, Antacida, Sedativa, H₂-Blocker und Psychopharmaka) kamen nicht zur Anwendung. Nach strenger Indikationsstellung konnte bei Bedarf Hyoscin-N-butylbromid (Buscopan^R, Boehringer, Ingelheim) in Einzeldosen von 20 mg i.v. gegeben werden, wobei die Medikation exakt registriert wurde. Diätvorschriften bestanden nicht. Der Genuß von Kaffee, Alkohol und alkalischen Wässern war untersagt, Rauchen wurde nicht verboten, die Patienten wurden darauf hingewiesen, daß Rauchen die Ulkusabheilung verzögern kann. Von der Studie ausgenommen wurden Patienten mit Narbenbulbus und Passagestörung, akuter Blutung, Diabetes mellitus, Erkrankungen des Pankreas, Entzündungen der Gallenwege, Leberzirrhose oder Neoplasmen sowie Alkoholiker und Patienten mit chronischer Emphysem-

bronchitis. Neben der Hyoscin-N-bytylbromid-Medikation wurden Angaben zur Schmerzsymptomatik sowie Nebenwirkung jeglicher Art registriert. Kliniksübliche Laborbefunde (BSG, Blutbild, Kreatinin, Harnstoff-N, Elektrolyte, Transaminasen, Bilirubin, Elektrophorese und Urinstatus) sowie gerinnungsphysiologische Untersuchungen vor und nach Therapie (Quick-Wert, PTT, PTZ und Fibrinogen) wurden protokolliert. Zusätzlich erfolgten noch Kontrollen der Urinamylase und der Serumlipase.

Die Injektionslösung wurde jeweils frisch angesetzt, wobei Sekretin oder Placebo in 1,0 ml Aqua bidest. gelöst und dann dem Depot-Träger zugesetzt wurde. Die Dosierung betrug 10 KE/kg Körpergewicht, überschüssiges Material wurde verworfen, die Gesamt-Injektionsmenge betrug 1,0 ml, die maximale Sekretin-Einzeldosis 900 KE/Injektion subcutan. In der ersten Woche wurde jeweils morgens und abends (8 Uhr und 20 Uhr) eine Injektion durchgeführt, vom 8. - 21. Tag nur eine Injektion morgens (8 Uhr).

Parallel zur klinischen Prüfung wurde eine immunologische Testung durch intracutane Gaben von 40 KE HOECHST-Sekretin, gelöst in 0,05 ml NaCl 0,9 % durchgeführt. Zur Vergleichsbeurteilung wurden entsprechende Mengen 0,9 % NaCl, Histamin, Depot-Träger (Polyphlorethinphosphat + Haemaceel^R) und natürliches Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden) injiziert. Die Beurteilung und photographische Dokumentation erfolgte 15 Minuten, 60 Minuten und 24 Stunden p.i. sowohl vor Therapiebeginn als auch eine Woche nach Abschluß der Behandlung.

Ergebnisse:

a) In den drei Therapiegruppen wurden insgesamt 67 Patienten behandelt, 63 Patienten konnten ausgewertet werden. In 4 Fällen wurde die Therapie abgebrochen (Tab. 5)

Diagnose	Anzahl
Ulcusperforation	1
Lebercirrhose	1
Maligne Entartung	1
Abbruch durch Patienten	1

Tabelle 5: Gründe für den Abbruch der Therapie
(n = 4) .

In 8 Fällen wurden Doppelulcera festgestellt (Tab. 6) 44 Patienten mit 47 Ulcera (einschließlich der Doppelulcera, die wegen der unterschiedlichen Abheilungszeit als Einzelulcera bewertet wurden) wurden mit Sekretin in unterschiedlicher Dosierung behandelt. 22 Patienten mit 24 Ulcera erhielten Placebo. In der mit Sekretin behandelten Gruppe heilten 32 Ulcera innerhalb von 3 Wochen ab, 15 Ulcera bestanden zum Zeitpunkt des Therapieendes noch als deutlich verkleinerte Restulcera. Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit der beiden gewählten Dosierungen ließen sich nicht nachweisen (Tab. 7).

In der Gruppe I wurden 19 Ulcera behandelt, von denen 11 nach 3 Wochen abgeheilt waren. In der Gruppe II wurden 28 Ulcera behandelt, 21 heilten innerhalb von 3 Wochen ab. In der Placebogruppe heilten 15 der 24 Ulcera innerhalb von 3 Wochen ab. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen und der Placebogruppe war nicht signifikant. Bei einem Patienten der Gruppe II wurden zum Zeitpunkt der Abheilung des ersten Ulkus am 14. Tag zwei neue Ulcera festgestellt, die Therapie wurde daraufhin abgebrochen.

- b) Die Ulkusgröße gemessen am Durchmesser nahm während der 3-wöchigen Therapie unter Sekretin etwas schneller ab als unter der Placebomedikation. In der Gruppe I betrug der mittlere Ulkusdurchmesser vor Therapie $7,0 \text{ mm} \pm 4,2 \text{ mm}$, nach 3-wöchiger Sekretingabe fand sich eine Abnahme des Ulkusdurchmessers um 77,1 % auf $1,6 \text{ mm} \pm 2,6 \text{ mm}$. In der Gruppe II nahm der Ulkusdurchmesser von $7,3 \text{ mm} \pm 5,3 \text{ mm}$ auf $0,8 \text{ mm} \pm 1,6 \text{ mm}$ ab, entsprechend 89 %. Der Ulkusdurchmesser lag in der Placebogruppe vor Therapie bei $6,4 \text{ mm} \pm 3,1 \text{ mm}$ und betrug bei der Kontrolle nach 3 Wochen noch $1,6 \text{ mm} \pm 3,3 \text{ mm}$. Dies entspricht einer Abnahme um 75 % (Tab. 8 und (Abb. 21). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und der Placebogruppe waren nicht signifikant.

Dosierung	abgeheilt nach Tagen			abgeheilt gesamt	nicht abgeheilt gesamt
	7	14	21		
Gruppe I	2	4	5	11	8
Gruppe II	6	12	3	21	7
Gruppe III (Placebo)	3	6	6	15	9

Tabelle 7: Anzahl der zu den Kontrolluntersuchungen abgeheilten Ulcera.

Dosierung	Pat (n)	auswertbar	Doppelulcera	Ulcera gesamt
Gruppe I	21	18	1	19
Gruppe II	23	23	5	28
Gruppe III (Placebo)	23	22	2	24

Tabelle 6: Anzahl der behandelten und auswertbaren Patienten. Doppelulcera werden wegen der unterschiedlichen Abheilung als Einzelulcera gewertet.

Dosierung	vor Behandlung	nach Behandlungsbeginn		
		7. Tag	14. Tag	21. Tag
Gruppe I n = 19	$\bar{x}$	7,0	2,7	1,6
	SD	4,5	2,9	2,6
Gruppe II n = 28	$\bar{x}$	4,2	1,6	0,8
	SD	7,3	2,1	1,6
Gruppe III (Placebo) n = 24	$\bar{x}$	5,3	2,5	1,6
	SD	6,4	3,1	3,3

Tabelle 8: Mittlerer Ulkusdurchmesser ($\emptyset$ in mm, $\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) vor und während der Therapie.

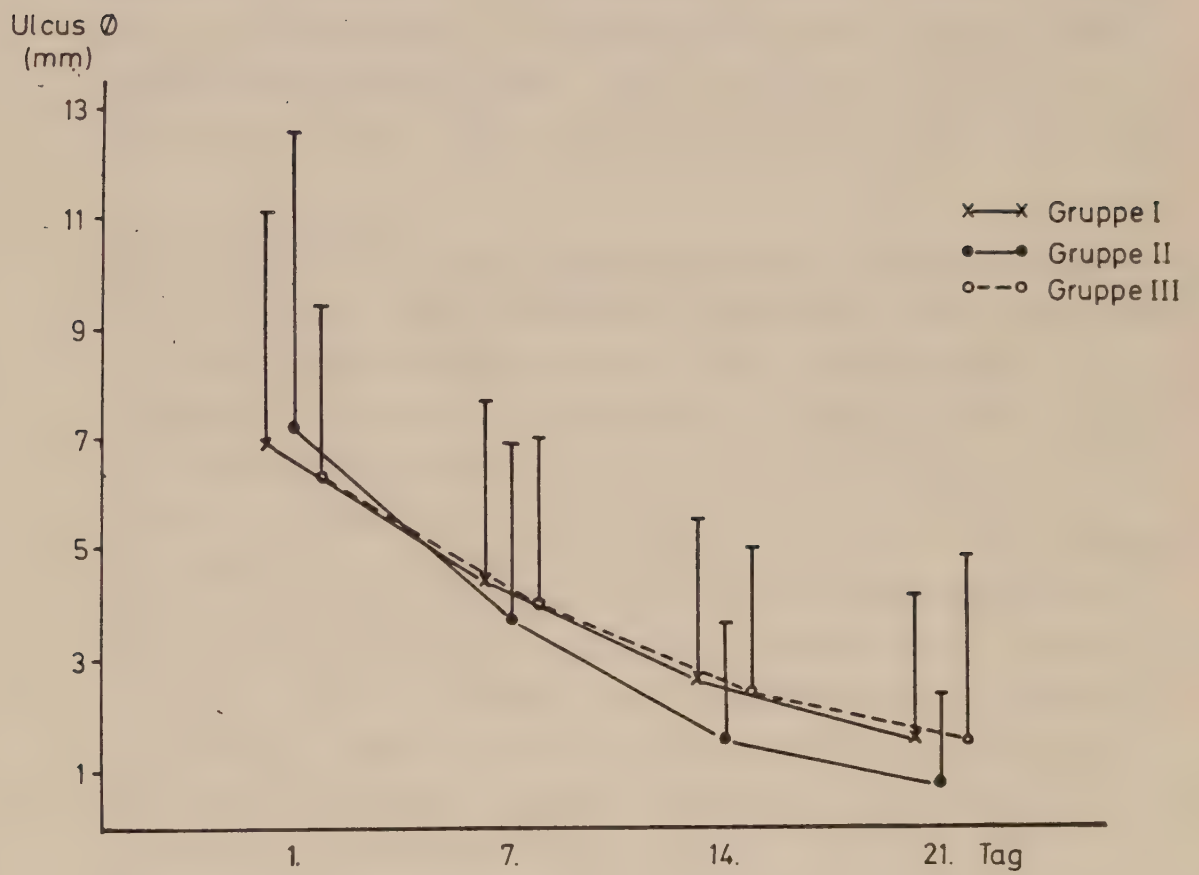


Abb. 21: Abnahme der Ulkusgröße in den einzelnen Behandlungsgruppen.

- c) Vor Therapiebeginn klagten 43 Patienten über eine Ulkustypische Beschwerdesymptomatik, 27 Patienten in der Sekretin-Gruppe und 16 Patienten in der Placebo-Gruppe. In allen 3 Gruppen war die Beschwerdesymptomatik 5 bis 7 Tage nach Therapiebeginn bis auf nur noch selten auftretende kurzfristige Symptome abgeklungen. Bei erheblichen Beschwerden wurde nach strenger Indikationsstellung Hyoscin-N-butylbromid i.v. verabreicht. In der Gruppe I erhielten 3 der 18 Patienten und in der Gruppe II einer von 23 Patienten, in der Placebo-Gruppe 7 von 22 Patienten die Zusatzmedikation. Unter Placebo mußten damit signifikant mehr Patienten behandelt werden als unter Verum (FISCHER-Test $p < 0,04$) (Tab. 9).

Nebenwirkungen:

Die subcutanen Injektionen wurden von allen Patienten ohne ernstere Nebenwirkungen vertragen. Therapieabbrüche infolge Nebenwirkungen waren nicht erforderlich. In Einzelfällen gaben die Patienten in den Gruppen I und II bei Injektionen lokal an der Injektionsstelle Brennen über 1 - 3 Minuten an ($n = 2$), wobei die Gründe am ehesten in der Injektionstechnik zu suchen sind. Sieben Patienten klagten vorübergehend über dünnflüssigere Stühle. Eine Therapie war nicht erforderlich. In zwei Fällen wurde ein gelegentlich auftretendes Hitzegefühl im Abdomen unmittelbar nach der Injektion angegeben, zu einem Zeitpunkt, an dem wirksame Sekretinspiegel noch nicht nachweisbar sind (Müller, 1980). Die geklagten Beschwerden waren insgesamt uncharakteristisch, eine Präparate-spezifische Nebenwirkung ließ sich nicht sichern. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen, Blutdruckveränderungen und Pulsfrequenzsteigerungen wurden nicht beobachtet. Die routinemäßig durchgeführten Laborkontrollen, die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen und die Amylase- und Lipasewerte zeigten unter der Therapie und nach Abschluß der Behandlung keine Änderung.

3.2.3.3. Intracutane Testung:

Die intracutane Testung vor und nach Abschluß der Therapie konnte bei 56 Patienten ausgewertet werden. Bei den verbleibenden 11 Patienten waren die Angaben unvollständig, wobei in der Mehrzahl der Fälle die posttherapeutische Kontrolle fehlte. Als "positive" Reaktion wurden Hauterscheinungen vom "IgE-Typ" gewertet, die lokal 5 bis 30 Minuten nach sorgfältig intracutan durchgeführter Injektion auftraten (Gronemeyer, 1974). Unter 17 auswertbaren Patienten der Gruppe I zeigten 11 vor und nach Therapie eine "positive" Reaktion, d.h., Rötung und Bildung einer kleinen Quaddel (Durchmesser $\bar{x}$ = 5 mm), 6 Patienten zeigten keine Reaktion. In der Gruppe II reagierten 18 der 21 auswertbaren Patienten vor der Therapie positiv, 3 negativ. Nach Abschluß der Therapie zeigten 17 einen positiven Befund, 1 Patient war negativ, die drei negativ reagierenden Patienten blieben unverändert. In der Placebogruppe reagierten vor Therapiebeginn 12 Patienten positiv, 6 negativ, nach Abschluß der Therapie fand sich keine Änderung. Zusammenfassend zeigten 41 der 56 Patienten vor der Therapie eine positive Reaktion nach intracutaner Gabe des synthetischen Sekretins, 15 Patienten waren negativ. Nach Abschluß der Therapie zeigten 40 Patienten eine positive Reaktion, 16 waren negativ. Die Differenz erklärt sich durch ein gegensätzliches Verhalten bei der posttherapeutischen Kontrolle, das sich bei je 2 Patienten der Gruppen I und III sowie bei einem Patienten der Gruppe II fand (Tab. 10 und Abb. 22).

Dosierung	Pat. (n)	Hyoscin-N- butylbromid	Hyoscin-N butylbromid	Anzahl der Injektionen (gesamt)	Anzahl der Tage mit Injektionen
		Ø	+	Gruppe I + III	Gruppe I + II
Gruppe I	18	15	3	27	20
Gruppe II	23	22	1		
Gruppe III	22	15	7	77	41

Tabelle 9: Häufigkeit der Gabe von Hyoscin-N-butylbromid (20 mg i.v.).

Dosierung	intracutaner Hauttest			
	vor Therapie positiv	nach Therapie positiv	vor Therapie negativ	nach Therapie negativ
Gruppe I	11	11	6	6
Gruppe II	18	17	3	4
Gruppe III (Placebo)	12	12	6	6
Summe	44	40	15	16

Tabelle 10: Ergebnisse der intracutanen Hauttestung vor Therapiebeginn und eine Woche nach Abschluß der Therapie.

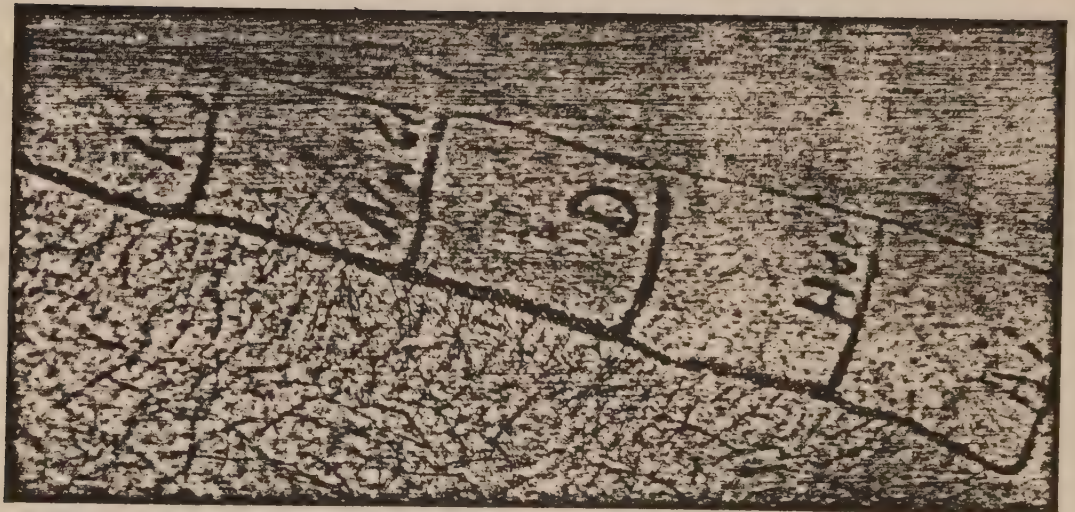
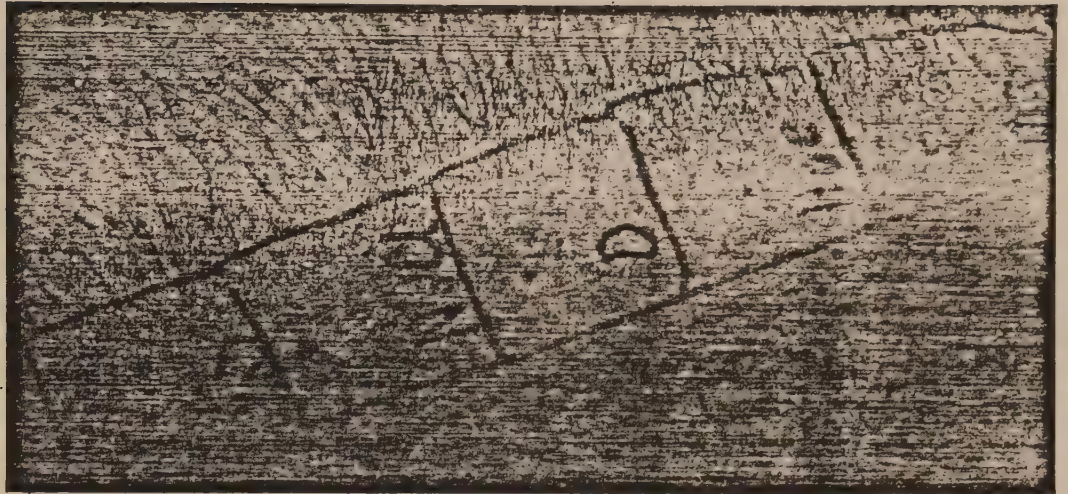


Abb. 22: Hautreaktion nach intracutaner Testung vor Therapiebeginn (oben) und eine Woche nach Abschluß der Therapie (unten).

KI = Karolinska Institut-Sekretin
NaCl = physiologische Kochsalzlösung
D = Depot-Träger
HOE = Synthetisches Sekretin
Hi = Histamin

3.2.3.4. Beeinflussung des Serumgastrinspiegels durch Depot-Sekretin - Möglichkeiten der Differentialdiagnose der Hypergastrinämie

HANSKY und Mitarbeiter fanden sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit einer perniziösen Anämie eine Hemmung der Gastrinfreisetzung nach Gabe von Sekretin, wobei sowohl die basale als auch die stimulierte Gastrinsekretion supprimiert wurden (Hansky, 1971 a+b). Bei Patienten mit einem Ulcus duodeni führte die Sekretingabe ebenfalls zu einer Hemmung der Gastrinfreisetzung (Thompson, 1972). Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom zeigen jedoch ein gegensätzliches Verhalten: nach Sekretingabe wird die Gastrinfreisetzung stimuliert, wobei die intravenöse Infusion über eine Stunde effektiver als eine einmalige Bolusinjektion ist (Isenberg, 1972).

Methodik:

Nach Gabe von Depot-Sekretin sind über 390 Minuten meßbar erhöhte Sekretinspiegel nachweisbar. Der Effekt der Depot-Sekretingabe (10 KE/kg s.c.) auf den Serumgastrinspiegel wurde bei folgenden Gruppen untersucht:

- a) magengesunde Probanden (n = 8)
- b) Patienten mit einem Ulcus duodeni (n = 8)
- c) Patienten mit perniziöser Anämie (n = 2)
- d) Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom (n = 3)

Diesem Kollektiv werden die mit den üblichen Testen erhobenen Befunde gegenübergestellt.

Ergebnisse:

In der Differentialdiagnose der Hypergastrinämie bei der peptischen Ulkuskrankheit mit und ohne Gastrinom stehen der Calcium-Infusionstest und der Sekretintest an erster Stelle (Deveney, 1977). Auch in unserem eigenen Patientenkollektiv zeigen der Calcium-Infusionstest, der Sekretintest und die Testmahlzeit die aussagefähigste Diskrimi-

Parameter zur Differentialdiagnose der peptischen Ulcuskrankheit mit und ohne Gastrinom.

Peptisches Ulcus		Zollinger Ellison - Syndrom	
	Maximalwert	Mittelwert ($\bar{x}$)	Minimalwert
B A O (mval/h)	23,3	16,1	10,0
B A O / P A O	0,48	0,58	0,44
basales Gastrin (pg/ml)	667	800	272
	Mittelwert ($\bar{x}$)		
Gastrinanstieg %	228	350	100
nach Kalzium pg/ml	306	2819	900
Gastrinanstieg %	47	90	13
nach Sekretin pg/ml	66	931	700
Gastrinanstieg %	75	114	0
nach Glukagon pg/ml	63	656	0
	Mittelwert ($\bar{x}$)		
Gastrinanstieg %	108	56	0
nach Insulin pg/ml	78	356	0
Gastrinanstieg %	156	7	0
nach Testmahlzt. pg/ml	122	54	0

Tabelle 11: Wertigkeit der Säuresekretion, der basalen Gastrinbestimmung und der Gastrinbestimmung unter Stimulation in der Differentialdiagnose der Hypergastrinämie bei der peptischen Ulcuskrankheit.

nierung, wobei weniger der prozentuale als vielmehr der absolute Anstieg der Serumgastrinwerte bedeutsam ist (Tab. 11). Patienten mit einem Ulcus duodeni zeigen nach Ca^{++} -Infusion zwar ebenfalls einen Anstieg des Serumgastrins, der im Vergleich zum Zollinger-Ellison-Syndrom jedoch wesentlich geringer ist, nach Sekretin und Glukagon findet sich in Einzelfällen eine kurzfristige, geringe Stimulation, die Gastrinwerte fallen dann jedoch unter den Ausgangswert ab (Abb. 23). Die 6 Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom zeigen das typische Bild der ausgeprägten Gastrinfreisetzung unter Calcium-Infusion, Sekretin und Glukagon (Abb. 24). Bei der perniziösen Anämie kommt es nach Ca^{++} -Gabe zu keiner Gastrinstimulation, nach Sekretin und Glukagon wird die Gastrinfreisetzung supprimiert (Abb. 25).

a) Nach Gabe von Depot-Sekretin in einer Dosierung von 10 KE/kg subcutan kommt es bei magengesunden Probanden zu einem Abfall der Serumgastrinwerte über 300 Minuten, wobei der Abfall eine Stunde nach Injektion mit 50 % das Maximum erreicht (Abb. 19).

b) Acht Patienten mit einem Ulcus duodeni wurde nach einer 12-stündigen medikamentenfreien Nüchternperiode Depot-Sekretin (10 KE/kg s.c.) injiziert mit Bestimmung der Serumgastrinwerte in 15-Minuten-Intervallen. In allen Fällen kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des Serumgastrins von $\bar{x} = 154 \pm 38$ pg/ml auf $\bar{x} = 93 \pm 55$ pg/ml nach 90 Minuten, entsprechend 40 % des Ausgangswertes (Abb. 26).

Bezogen auf den einzelnen Patienten ist der Abfall umso ausgeprägter, je höher der Nüchternausgangswert ist (Abb. 27).

c) Zwei Patienten mit einer histologisch gesicherten atrophischen Gastritis, einer Pentagastrin-refraktären Anazidität und dem typischen klinischen und hämatologischen Befund einer perniziösen Anämie erhielten nach 12-stündiger Nüchternperiode Depot-Sekretin in der oben

Serumgastrin nach Kalzium, Sekretin und Glukagon iv. bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 12)
und Magenteilresektion nach Billroth II (n = 9)

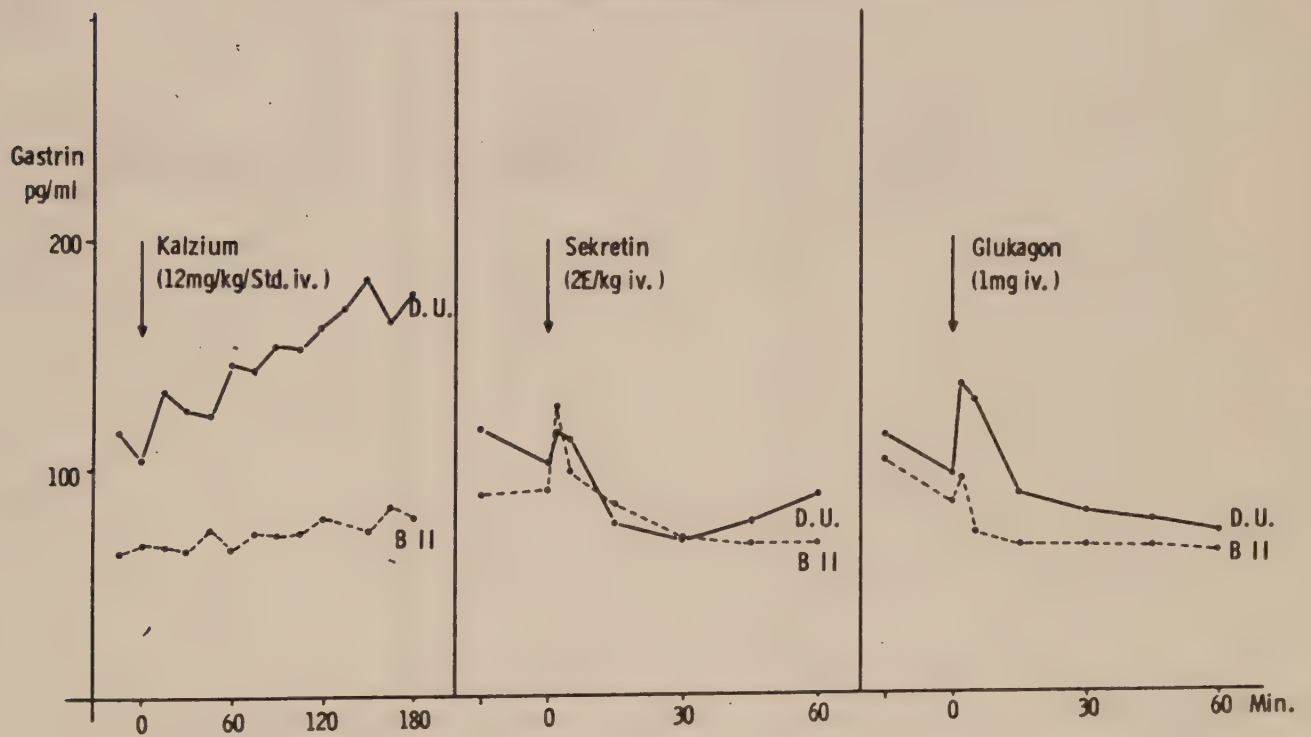


Abb. 23: Serumgastrin nach Calcium, Sekretin und Glukagon i.v. bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 12).

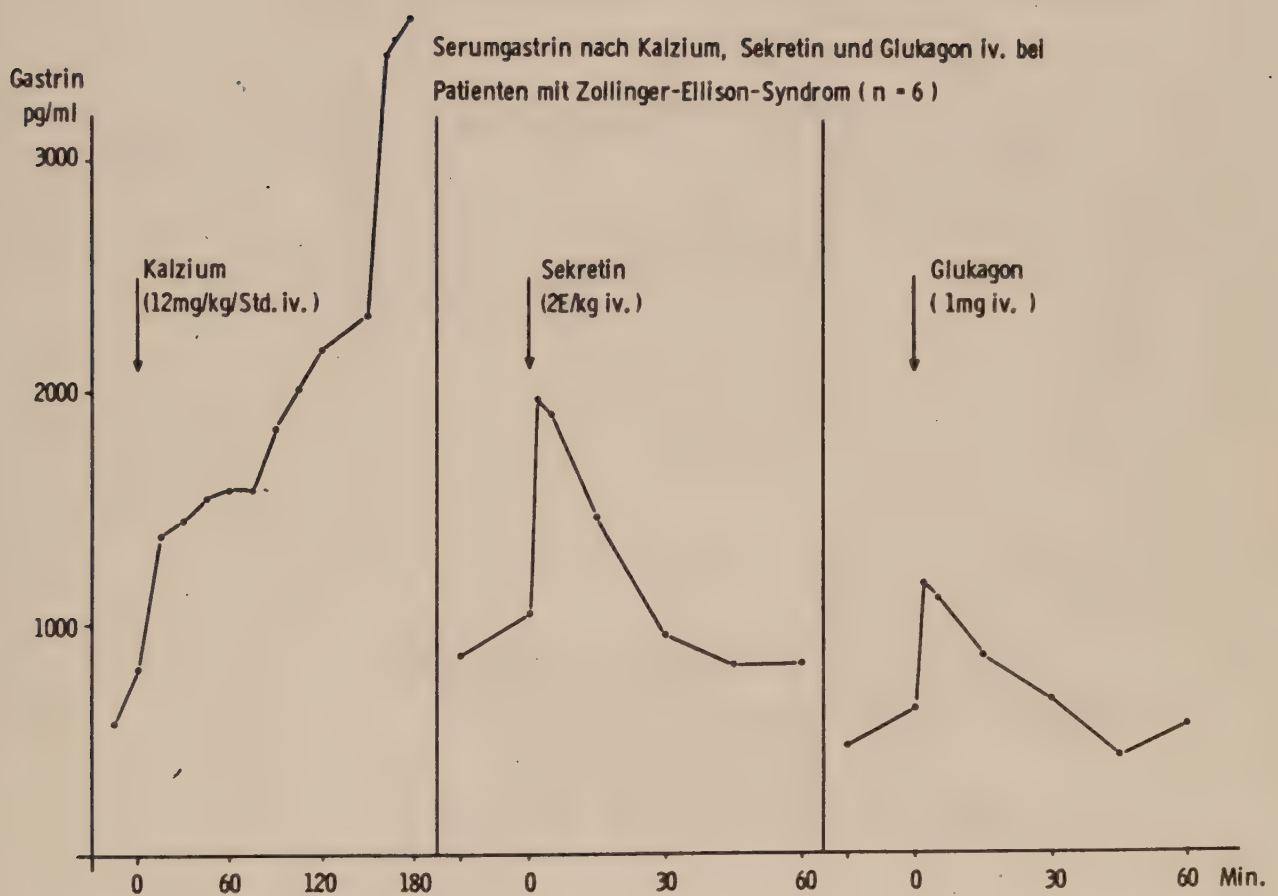
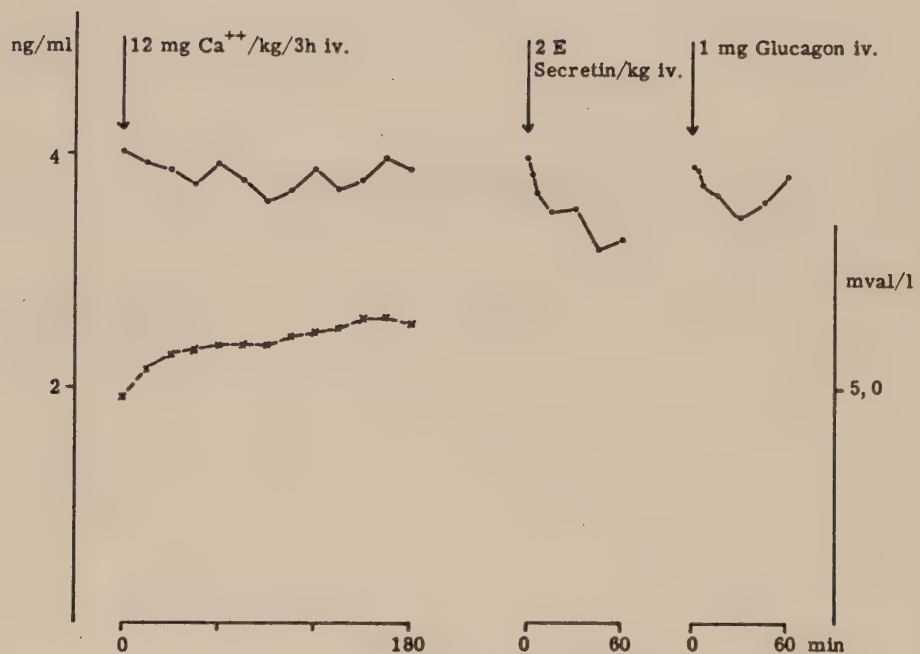


Abb. 24: Serumgastrin nach Calcium, Sekretin und Glukagon i.v. bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom (n = 6) .



Gastrinkonzentration im Serum nach intravenöser Applikation von Calcium, Secretin und Glucagon

H. K., ♂, 57 Jahre, Anazidität bei Chronisch-atrophischer Gastritis

Gastrinkonzentration im Serum ———
Calciumkonzentration im Serum x - - - x

Ordinate links : Gastrinkonzentration im Serum (ng/ml)
rechts : Calciumkonzentration im Serum (mval/l)
Abzisse : Zeit (min)

Abb. 25: Serumgastrin nach Calcium, Sekretin und Glukagon i.v. bei einem Patienten mit perniziöser Anämie
Gastrin ———, Calcium x - - - x

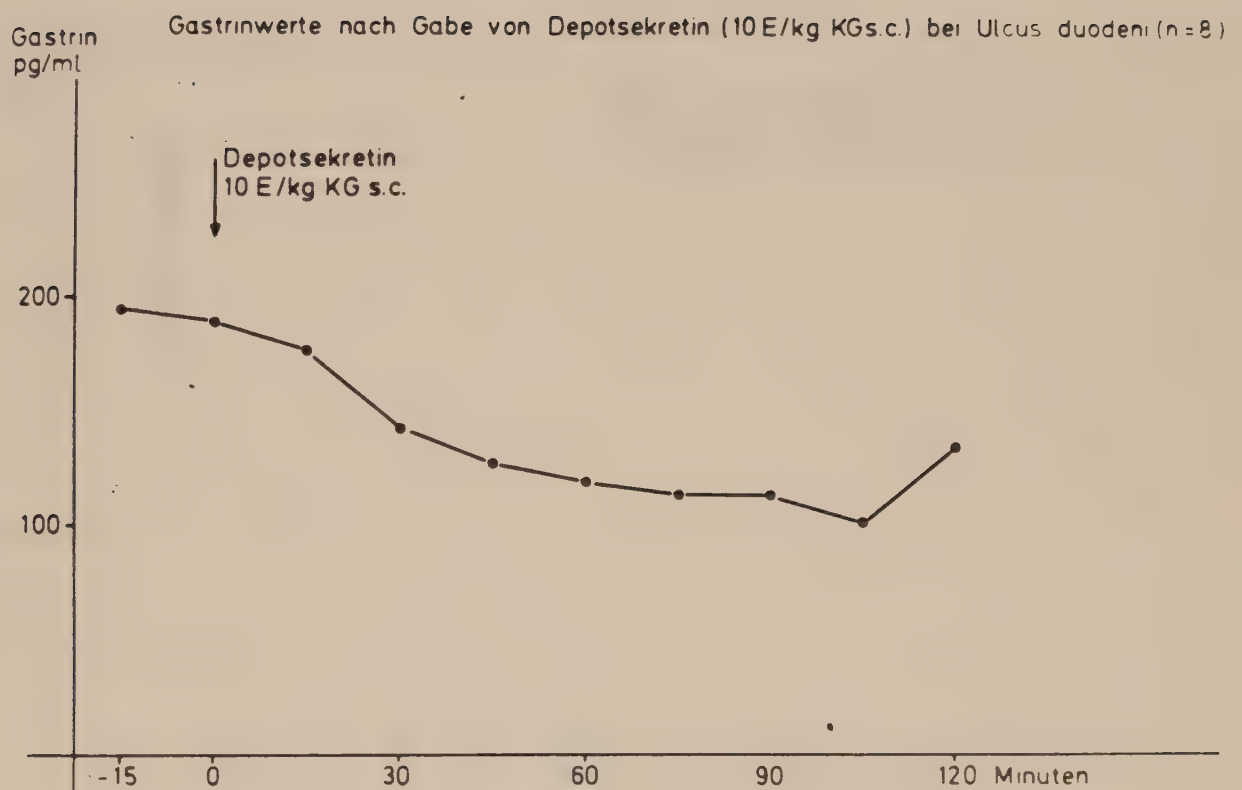


Abb. 26: Gastrinwerte nach Gabe von Depot-Sekretin
(10 KE/kg s.c.) bei Ulcus duodeni (n = 8).

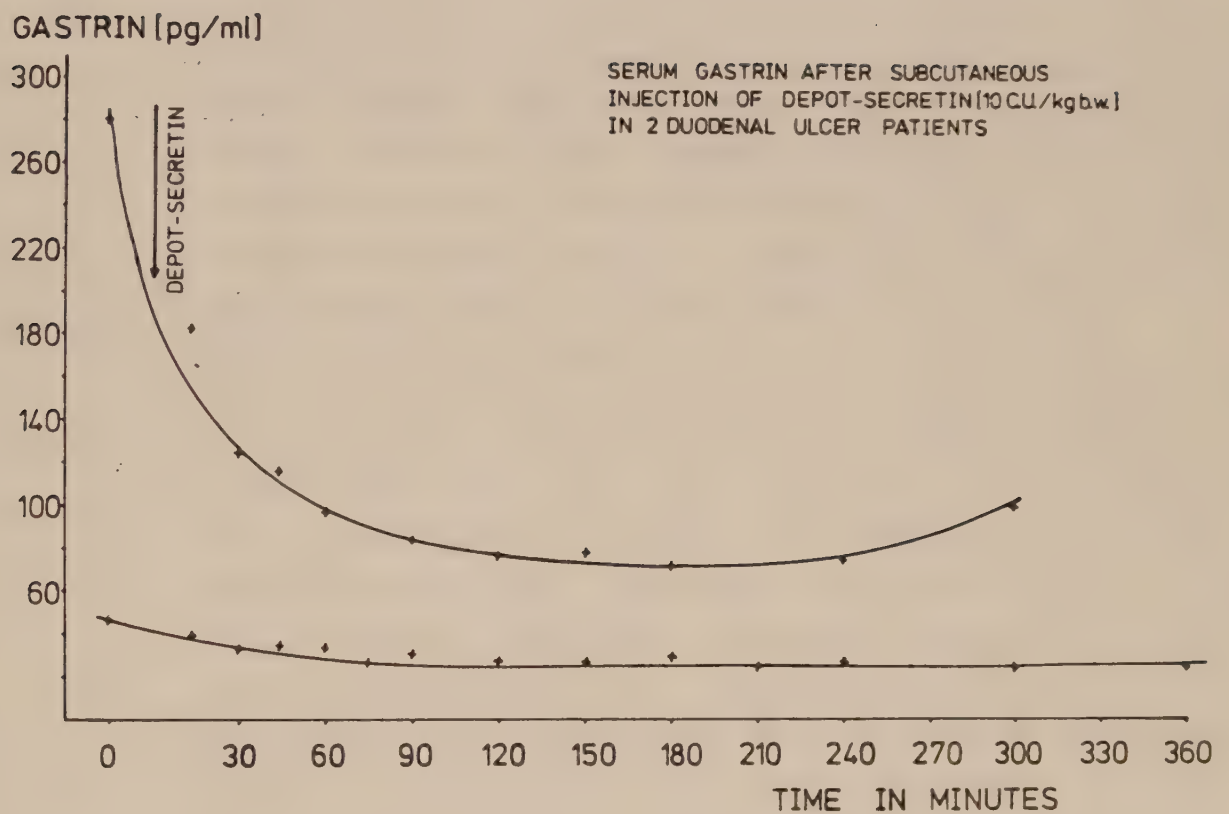


Abb. 27: Serumgastrinwerte nach Depot-Sekretin bei einem Ulkuspatienten mit hohem Nüchterngastrin und einem Patienten mit Gastrinspiegeln im Normbereich.

beschriebenen Dosierung. Bei beiden Patienten fanden sich extrem erhöhte Serumgastrinspiegel (H.S. 5180 pg/ml und B.I. 1530 pg/ml). Nach Sekretingabe kommt es bei beiden Patienten zu einem raschen und lang anhaltenden Abfall des Serumgastrins auf einen Minimalwert von 1630 pg/ml bzw. 430 pg/ml. Die gleichzeitige Bestimmung des Sekretinspiegels zeigt einen protrahiert verlaufenden Sekretinanstieg, wobei maximale Gastrinsuppression und Höhe des Sekretinspiegels negativ korrelieren. Die Gastrinspiegel bleiben über 5 - 6 Stunden supprimiert (Abb. 28 + 29).

- d) Drei Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom konnten bisher untersucht werden, wobei in 2 Fällen neben den Gastrinspiegeln auch die Sekretinspiegel bestimmt wurden. Zwei Patienten zeigten das typische Befundmuster eines Zollinger-Ellison-Syndroms (erhöhte Säuresekretion, positiver Calcium-Infusionstest, positiver Sekretin-Glukagon-Test), in einem Fall mit histologisch gesichertem Tumor, typisch erhöhter, nur gering stimulierbarer Säuresekretion (BAO 17 mval H^+ /h, PAO 24 mval H^+ /h bei Zustand nach Billroth-II-Operation) und deutlich erhöhten Serumgastrinwerten zwischen 1500 - 3000 pg/ml fand sich weder nach Ca^{++} -Infusion noch nach Sekretin-Glukagon-Gabe eine Stimulation der Gastrinfreisetzung. Nach Gabe von Depot-Sekretin zeigten die beiden Patienten mit typischem Befundmuster auch nach Depot-Sekretin eine langanhaltende Stimulation der Gastrinfreisetzung, die 56 % bzw. 40 % des Ausgangswertes betrug. Es fand sich eine positive Korrelation zum Sekretinspiegel. Gastrin- und Sekretinspiegel blieben über 2 - 3 Stunden meßbar erhöht, die gemessenen Sekretinspiegel lagen im Maximum deutlich unter den bei Bolusgabe erreichbaren Werten (Abb. 30). Die Patientin mit atypischem Befundmuster zeigte auch nach Gabe von Depot-Sekretin keine Beeinflussung der Serumgastrinkonzentration (Abb. 31).

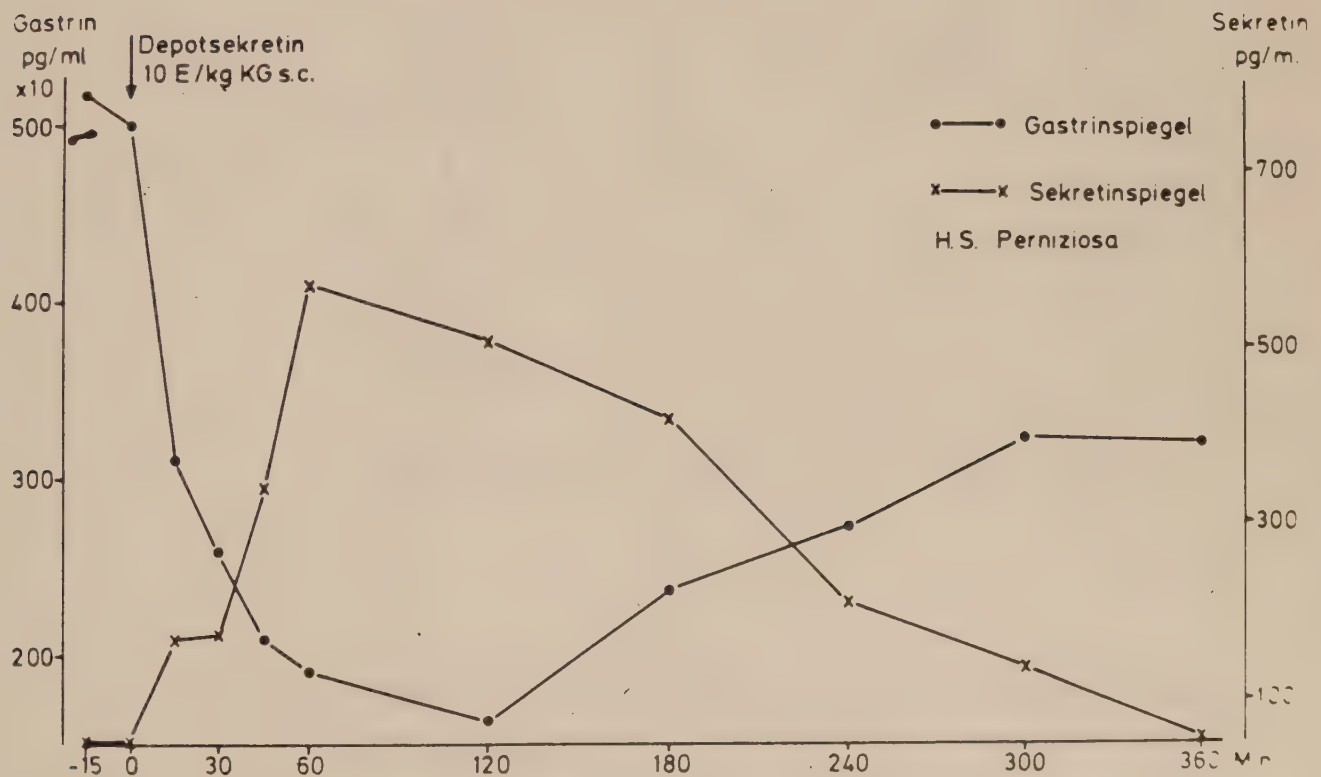
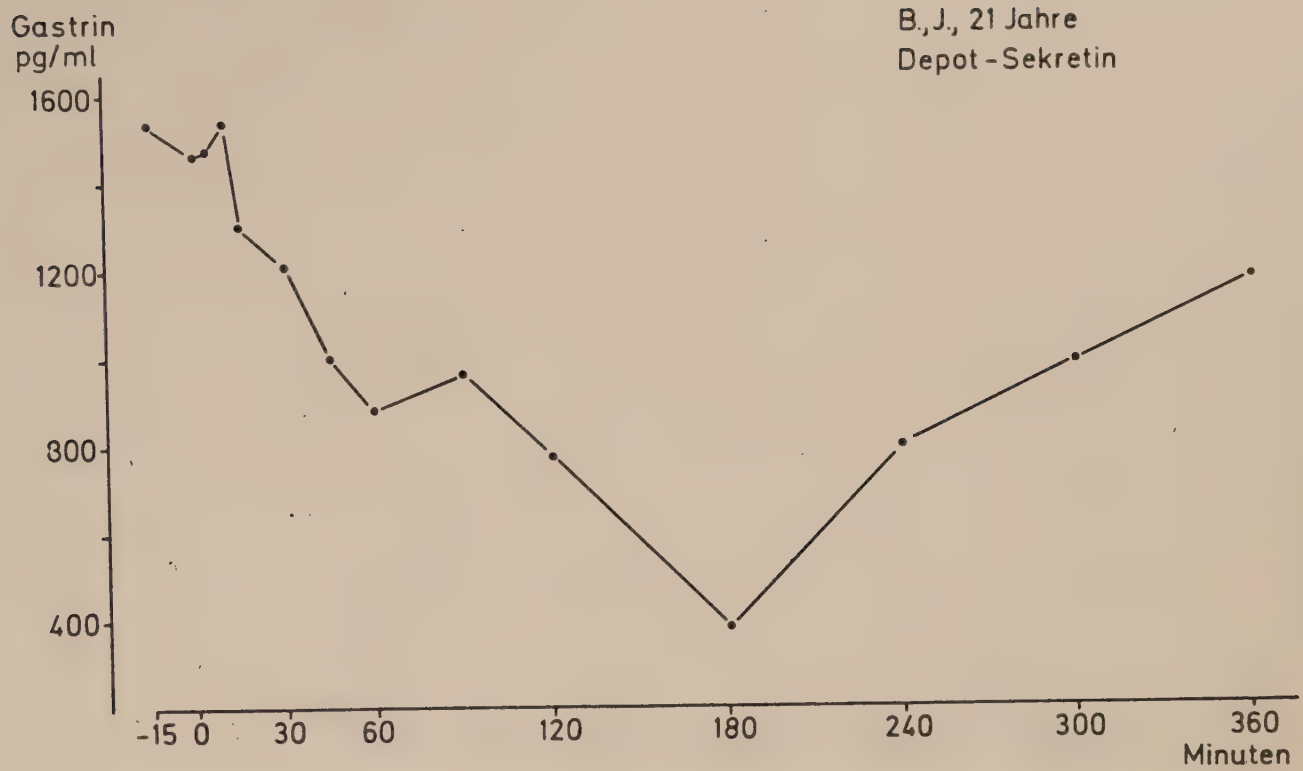


Abb. 28 + 29: Gastrin- und Sekretinspiegel bei perniziöser Anämie nach Depot-Sekretin.

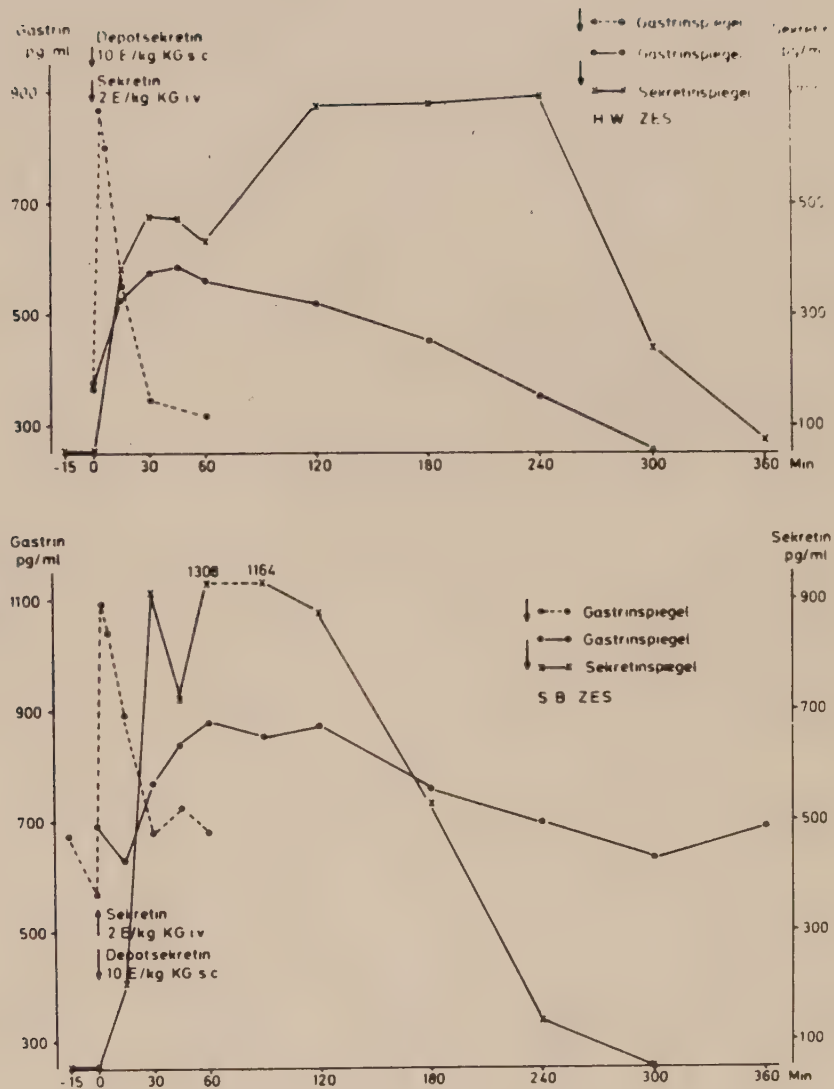


Abb. 30: Gastrin- und Sekretinspiegel bei 2 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom nach Gabe von natürlichem Sekretin und synthetischem Depot-Sekretin.

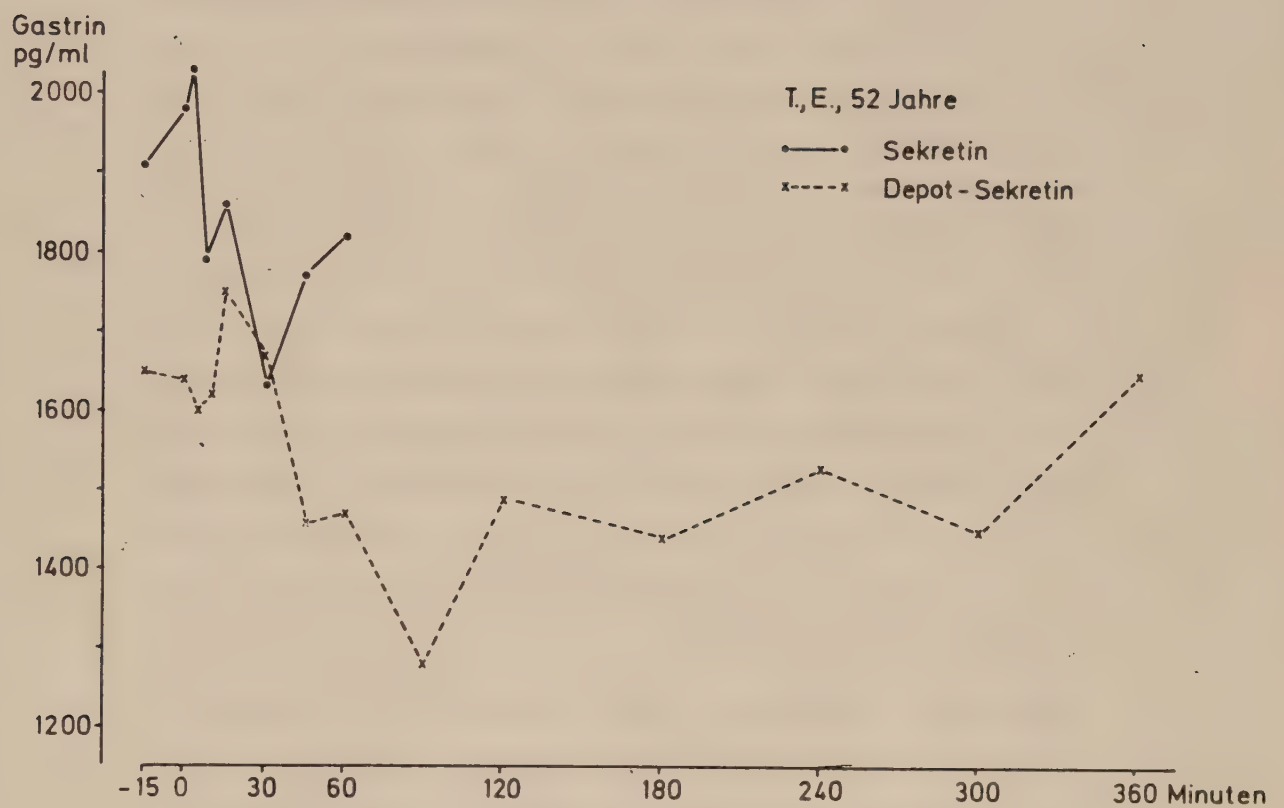


Abb. 31: Atypisches Verhalten des Serumgastrinspiegels nach Gabe von Sekretin und Depot-Sekretin bei einer Patientin mit Zollinger-Ellison-Syndrom.

3.2.3.5. Diskussion

Nach Aufklärung der Molekülstruktur durch MUTT und JORPES gelang BODANSKY im gleichen Jahr die Sekretinsynthese, wobei jedoch im Vergleich zum reinen, natürlichen Sekretin nur ca. 25 % der Aktivität erreicht wurden (Mutt, 1966, Bodansky, 1966).

WÜNSCH und Mitarbeiter beschrieben 1972 ein Syntheseverfahren, mit dem ein Sekretin gewonnen werden konnte, dessen Wirksamkeit bezogen auf die Parameter Sekretvolumen und Bikarbonatausschüttung im Vergleich zu natürlichem Sekretin bei 100 % lag (Wünsch, 1972). Das von uns verwendete Sekretin (HOE 069, Secretolin^R Diagnosticum, Hoechst AG, Frankfurt/M) wurde mittels Fragmentkondensation synthetisiert (König, 1977). Während der letzten Dekade wurden zahlreiche natürliche und synthetische Sekretinpräparationen zur Durchführung von Pankreasfunktionstesten angewandt. Auf Grund der erheblichen Unterschiede in der Wirksamkeit ist die Kenntnis der Sekretinpräparationen und ihre spezifische Aktivität zur Beurteilung der Testergebnisse von großer Bedeutung (Arvanitakis, 1978). Durch Verwendung von synthetischem, chemisch charakterisiertem Sekretin sollte eine bessere Standardisierung möglich sein, wie die vorliegenden Befunde zeigen. Der statistische Vergleich der beiden verwandten Sekretinpräparationen ergab für alle untersuchten Variablen (Sekretvolumen, Bikarbonat- und Enzymsekretion) keinen signifikanten Unterschied. LANKISCH und CREUTZFELD, die neben der Bolusinjektion, die hier angewandt wurde, zusätzlich eine Infusion mit 1 KE/kg/h über 60 Minuten gaben, fanden vergleichbare Ergebnisse, wobei jedoch die Volumensekretion und die Bikarbonatausschüttung unter der Infusion mit natürlichem Sekretin geringer waren (Lankisch, 1981). Die erhobenen Befunde zeigen eine gute Übereinstimmung mit den an Hunden gefundenen Ergebnissen der Arbeitsgruppe um GYR, die allerdings eine differente synthetische Sekretinpräparation verwandten, die bisher

am Menschen noch nicht erprobt wurde (Gyr, 1978). Bis auf 3 Probanden in unserem Kollektiv, die nach der Injektion synthetischen Sekretins über kurzdauernde Übelkeit klagten - bei einem Probanden trat diese Symptomatik auch nach natürlichem Sekretin auf - wurde das Präparat gut toleriert. Auch die Göttinger Arbeitsgruppe beobachtete weder unter der Bolusgabe noch unter der Infusion Unverträglichkeiten (Lankisch, 1981).

Eine länger anhaltende Sekretionswirkung war bisher nur über eine Infusion möglich. Während beim Hund die subcutane Injektion im Vergleich zur intravenösen Gabe eine deutlich verlängerte Wirkung zeigte, konnte dies auch bei hohen Dosierungen (3 KE/kg) beim Menschen nicht nachgewiesen werden (Isenberg, 1969, Demling, 1972). SCHLEYERBACH konnte 1973 zeigen, daß durch Kopplung des Sekretins mit Polyphlorethin-Phosphat (Molekulargewicht 15 000) - ein Verfahren, das bei der Entwicklung der Depot-Form des ACTH angewandt wurde - und Haemaceel^R, einer als Plasmaexpander verwandten Gelatine-Präparation, die Wirkung des natürlichen und des synthetischen Sekretins nach subcutaner Injektion bei Hunden bis zu 10 Stunden nachweisbar war (Schleyerbach, 1973). Basierend auf den Befunden der Arbeitsgruppe um KONTUREK, die durch kontinuierliche Sekretengabe das Auftreten Pentagastrin-induzierter Ulcera bei Katzen verhindern konnte, fand SCHLEYERBACH nach Gabe der Depot-Präparation ebenfalls einen vergleichbaren antiulcerogenen Effekt (Konturek, 1968, Schleyerbach, 1973).

DEMLING und Mitarbeiter sowie eigene Untersuchungen konnten auch beim Menschen eine Verlängerung der Wirkungsdauer durch die Depot-Präparation auf 6 - 10 Stunden p.i. bezogen auf die Bikarbonatsekretion zeigen (Demling, 1973, Müller, 1980). Die H^+ -Sekretion wurde über 6 - 8 Stunden gehemmt und die Gastrinfreisetzung über 5 Stunden. Meßbar erhöhte Sekretinspiegel waren über 390 Minuten nachweisbar (Müller, 1980). Aufgrund der pathophysiologischen Vorstellungen über die Ulkusgenese, der tierexperimentellen

Untersuchungen und der sekretionsanalytischen Befunde beim Menschen - Stimulation der Bikarbonatsekretion und Hemmung der Säuresekretion - erfüllte Sekretin eine Vielzahl von Bedingungen, die einen therapeutischen Einsatz des Hormons erfolgversprechend erscheinen ließen (Berstad, 1970, Hansky, 1971, Konturek, 1973).

In der Differentialdiagnose der Hypergastrinämie stehen der Calcium-Infusionstest und der Sekretintest an erster Stelle (Arnold, 1974, Deveny, 1977). Falsch-negative und in seltenen Fällen auch falsch-positive Testergebnisse sind jedoch von verschiedenen Autoren beschrieben worden. LAMERS und Mitarbeiter beobachteten in einer Serie von 15 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom in zwei Fällen weder einen Anstieg des Serumgastrins nach Calcium-Infusion noch nach Sekretin (Lamers, 1977). CREUTZFELD beobachtete bei einem Patienten mit Gastrinom und gleichzeitig bestehendem Glukagonom keinen Gastrinanstieg nach Sekretin (Creutzfeld, 1975). BONFILS berichtete sowohl über falsch-negative als auch falsch-positive Befunde nach Sekretin-gabe, die alle an einem bereits voroperierten Patientengut auftraten (Bonfils, 1974). Nach einer Übersicht von DEVENY muß bei etwa 5 % der Fälle mit Zollinger-Ellison-Syndrom mit einem falsch-negativen Sekretintest gerechnet werden, über falsch-positive Befunde liegen nur Einzelbeobachtungen vor (Deveny, 1977, Bonfils, 1974, Wollmuth, 1978). Aufgrund der hier vorgelegten Befunde erscheint in den Fällen, die ein widersprüchliches Befundmuster zeigen, der Versuch einer weiteren diagnostischen Klärung durch die Gabe von Depot-Sekretin gerechtfertigt:

- 1) Depot-Sekretin führt beim Ulcus duodeni in allen Fällen zu einer langanhaltenden Suppression des Serumgastrins.
- 2) Beim Zollinger-Ellison-Syndrom wird eine dosisabhängige Stimulation der Gastrinfreisetzung über 2 - 3 Stunden erreicht, wobei die Blutentnahme vereinfacht werden kann.
- 3) Bei der Perniziosa senkt Depot-Sekretin ebenfalls

dosisabhängig den Gastrinspiegel.

Untersuchungen an größeren Patientengruppen, insbesondere bei Patienten mit grenzwertigen Befunden, müssen die Wertigkeit dieser zusätzlichen differentialdiagnostischen Untersuchung, die vom Zeitaufwand her dem Calcium-Infusionstest entspricht, untermauern.

BAENKLER und Mitarbeiter führten aufgrund der bei den ersten Patienten beobachteten Hautreaktionen nach intracutaner Sekretininjektion systematische Untersuchungen durch, wobei die untersuchten Kollektive allerdings klein waren. Alle 8 getesteten Patienten mit einem Ulcus duodeni zeigten eine positive "anaphylaktoide" Hautreaktion. Zwei der drei Patienten mit Ulcus ventriculi, vier von sechs Patienten mit Colitis ulcerosa. Dreizehn von dreiundzwanzig Patienten mit unterschiedlichsten gastrointestinalen Erkrankungen (Polypen, chronische Pankreatitis, Colon-Carcinom) zeigten ebenfalls positive Hautreaktionen, jedoch nur einer der acht gesunden Kontrollpersonen (Baenkler, 1975 a+b). Untersuchungen zur Sekretin-induzierten Histaminfreisetzung aus Hautproben zeigten eine Stimulation in der Gruppe der Ulkuspatienten, nicht jedoch im Kontrollkollektiv. Zusätzlich fand sich unter Sekretininkubation eine Abnahme der Zahl der Mastzellen bei den Ulcus duodeni Patienten. Auch in unserem Kollektiv zeigte die Mehrzahl der Ulkuspatienten eine positive "anaphylaktoide" Hautreaktion. Diese Untersuchungen wurden allerdings ohne Kontrollkollektiv durchgeführt. BAENKLER's Spekulation eines präklinischen Testes zur Erfassung einer möglicherweise bestehenden Ulkusdisposition ist ein interessanter Diskussionsbeitrag, unseres Erachtens bisher aber nicht ausreichend belegt (Baenkler, 1977).

3.3. Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten

Nach einem Vorschlag von ASH und SCHILD teilt man die Histaminrezeptoren in Mepyramin-sensitive Histamin- H_1 - und nicht Mepyramin-sensitive Histamin- H_2 -Rezeptoren ein (Ash, 1966).

Nach Synthese des H_2 -Rezeptor-Antagonisten Burimamid durch BLACK 1972 wurden in der Folgezeit das Metiamid, das wegen des Auftretens reversibler Agranulocytosen wieder zurückgezogen wurde (Black, 1972, Grossman, 1972, Gibson, 1974), und 1975 das Cimetidin, das 1977 in Deutschland unter dem Handelsnamen Tagamet^R zugelassen wurde, entwickelt (Brimblecombe, 1975).

BRADSHAW gelang 1979 die Synthese eines weiteren spezifischen H_2 -Blockers, der anstelle des Imidazolringes ein Furangerüst aufweist: Ranitidin. Diese Substanz befindet sich zur Zeit in der klinischen Erprobung (Bradshaw, 1979) (Abb. 32).

Zur Frage der H^+ -Sekretionshemmung nach Gabe von Histamin- H_2 -Blockern wurden Untersuchungen am Patienten mit Ulcus duodeni unter basalen und stimulierten Bedingungen durchgeführt, wobei neben dem Ausmaß der Sekretionshemmung auch die Wirkungsdauer erfaßt wurde. Durch Kombination sekretionshemmender Pharmaka mit unterschiedlichen Angriffspunkten sollten die Möglichkeiten zur Wirkungssteigerung bezogen auf Ausmaß und Zeitdauer der Sekretionshemmung unter Berücksichtigung möglicher neuer therapeutischer Gesichtspunkte untersucht werden.

3.3.1. Methodik

Die Untersuchungen zur Bestimmung der sekretionshemmenden Wirkung der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin, Ranitidin) wurden am Patienten mit einem Ulcus duodeni-Leiden nach einer 12-stündigen Nüchternperiode durchgeführt. Sekretionshemmende Medikamente wurden 3 Tage vorher abge-

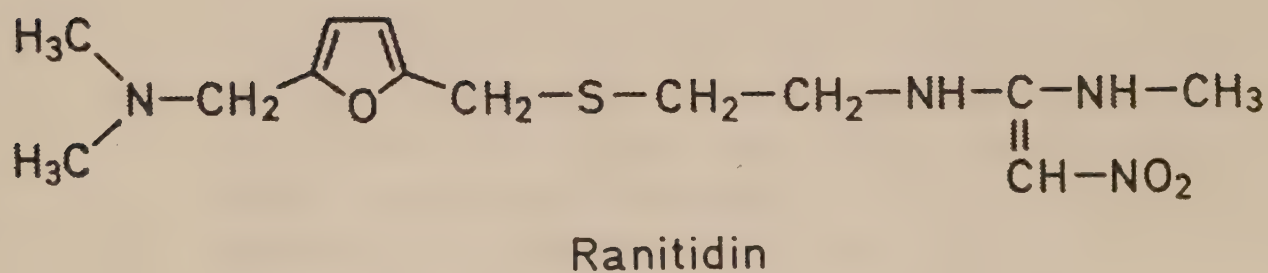
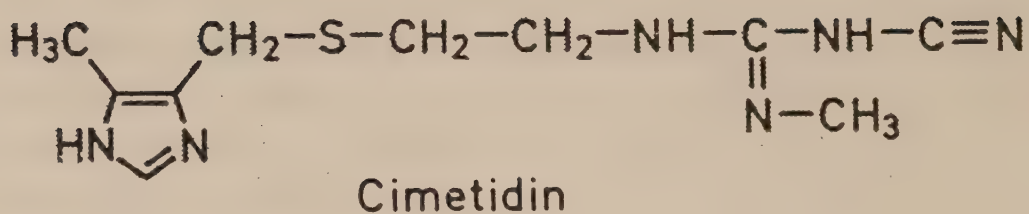
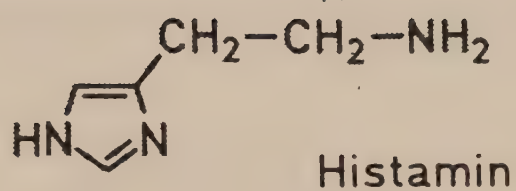


Abb. 32: Strukturformeln des Histamins und der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten.

setzt. Alle Patienten gaben nach vorheriger eingehender Information ihre Zustimmung. Die Untersuchungen wurden unter basalen und stimulierten Bedingungen (Pentagastrin-Stimulation, Stimulation mit 10 %iger Peptone-Lösung, intraoperative elektrische Vagusstimulation) durchgeführt. Nach Legen einer oder mehrerer röntgendichter Magensonden (Antrum oder Antrum und Fundus) zwischen 7 und 8 Uhr wurde das Magensekret in 10- oder 15-Minuten-Fraktionen gesammelt und mit der schon beschriebenen Autobürette titriert. Einzelheiten der Versuchsanordnung (Untersuchungsdauer und Medikation) werden bei den jeweiligen Untersuchungen beschrieben.

3.3.2. Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der Säuresekretion

- a) Bei sechs Patienten mit einem röntgenologisch und endoskopisch gesicherten Ulcus duodeni und einer Basalsekretion über $2,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$ wurde die Basalsekretion über 3 mal 15 Minuten bestimmt. Anschließend erhielten die Patienten in wechselnder Reihenfolge entweder 200 mg Cimetidin allein oder zusammen mit einer Tablette Methanthelinbromid (50 mg) fein zerkleinert in wässriger Aufschwemmung über die Magensonde. Danach wurden die Patienten eine Stunde in Rechtsseitenposition gelagert, nach 45 Minuten wurde der Mageninhalt abgesaugt und verworfen. Die weitere Bestimmung erfolgte dann in Linksseitenlage in 15-Minuten-Fraktionen, bis das Ausgangsniveau vor der Medikamentengabe erreicht war.
- b) Sechs Patienten, deren Basalsekretion unter $2,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$ lag, wurden im Anschluß an die Basalperiode mit Pentagastrin in einer Dosierung von 6 ug/kg/h intravenös stimuliert. Nach Erreichen eines Sekretionsplateaus wurden ebenfalls 200 mg Cimetidin allein oder zusammen mit Methanthelinbromid (50 mg) gegeben. Der weitere Ablauf der Untersuchung erfolgte wie unter a) beschrieben.

- c) Bei fünf Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom (Calcium-Infusionstest, Sekretin-Glukagon-Test positiv, Histologie positiv) wurde die Sekretion unter den gleichen Versuchsbedingungen bestimmt.
- d) Bei fünf Patienten mit einem Ulcus duodeni wurde die Wirkung einer peroralen Einzeldosis von 50 mg Methanthelinbromid, einem Anticholinergikum (Vagantin^R, Fa. C. Brunnen-gräber Chemische Fabrik GmbH, Lübeck) auf die Penta-gastrin-stimulierte Säuresekretion untersucht.

Ergebnisse:

- Zu a) Bei den 6 Patienten mit Ulcus duodeni (25 - 67 Jahre, $\bar{x} = 40,7$ Jahre) lag die Basalsekretion im Mittel bei $\bar{x} = 7,2 \text{ H}^+/\text{h}$. Die Einzeldosis von 200 mg Cimetidin führte über 120 Minuten zu einer signifikanten Hemmung der basalen Säuresekretion um 91,4 % (Abb. 33). Gibt man der gleichen Patientengruppe zusätzlich zur Cimetidin-Medikation 50 mg Methanthelinbromid, so wird die Hemmwirkung auf 96,4 % über 225 Minuten gesteigert. Dies entspricht einer Verlängerung der Hemmwirkung um 87,5 % (Abb. 34).
- Zu b) Die Stimulation mit der kontinuierlichen intravenösen Gabe von 6 μg Pentagastrin/kg/h führte bei den sechs Patienten (19 - 64 Jahre, $\bar{x} = 43,2$ Jahre), deren Basalsekretion bei $\bar{x} = 1,6 \text{ mval H}^+/\text{h}$ lag, zu einem maximalen Sekretionsplateau von $\bar{x} = 25,9 \text{ mval H}^+/\text{h}$. Die Einzelgabe von 200 mg Cimetidin ergab eine Reduktion der Säuresekretion um 63,3 % über 210 Minuten (Abb. 35). Bei dem gleichen Patientenkollektiv führte die Kombination von 200 mg Cimetidin plus 50 mg Methanthelinbromid zu einer deutlichen Wirkungssteigerung. Die stimulierte Sekretion wurde um 83,4 % über 285 Minuten signifikant gehemmt, entsprechend einer Verlängerung der Hemmwirkung um 35,7 % (Abb. 36).
- Zu c) Alle fünf Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom zeigten bei kombinierter Gabe von 50 mg Methanthelinbromid und 200 mg Cimetidin eine deutliche

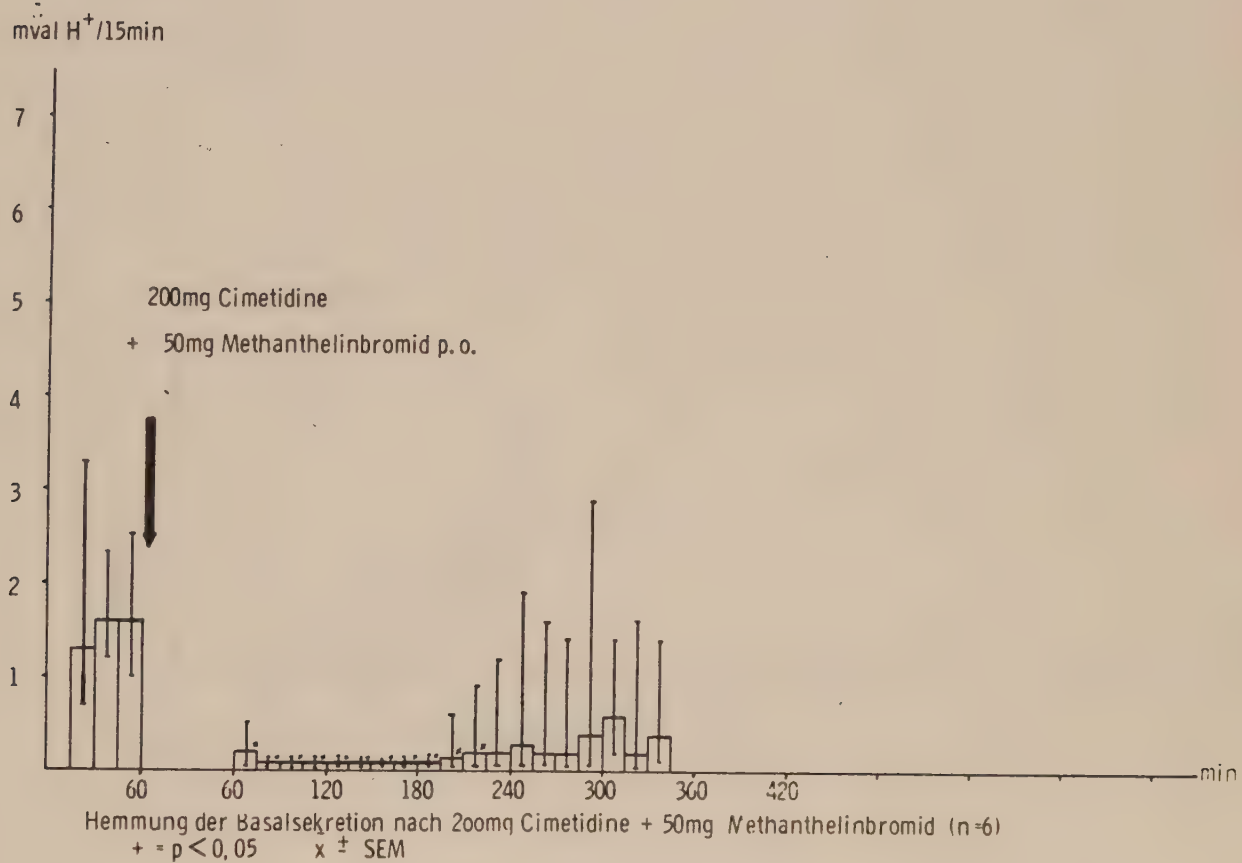


Abb. 34: Hemmung der Basalsekretion nach 200 mg Cimetidin plus 50 mg Methanthelinbromid. x = p 0,05, $\bar{x} = \pm$ SEM (n = 6).

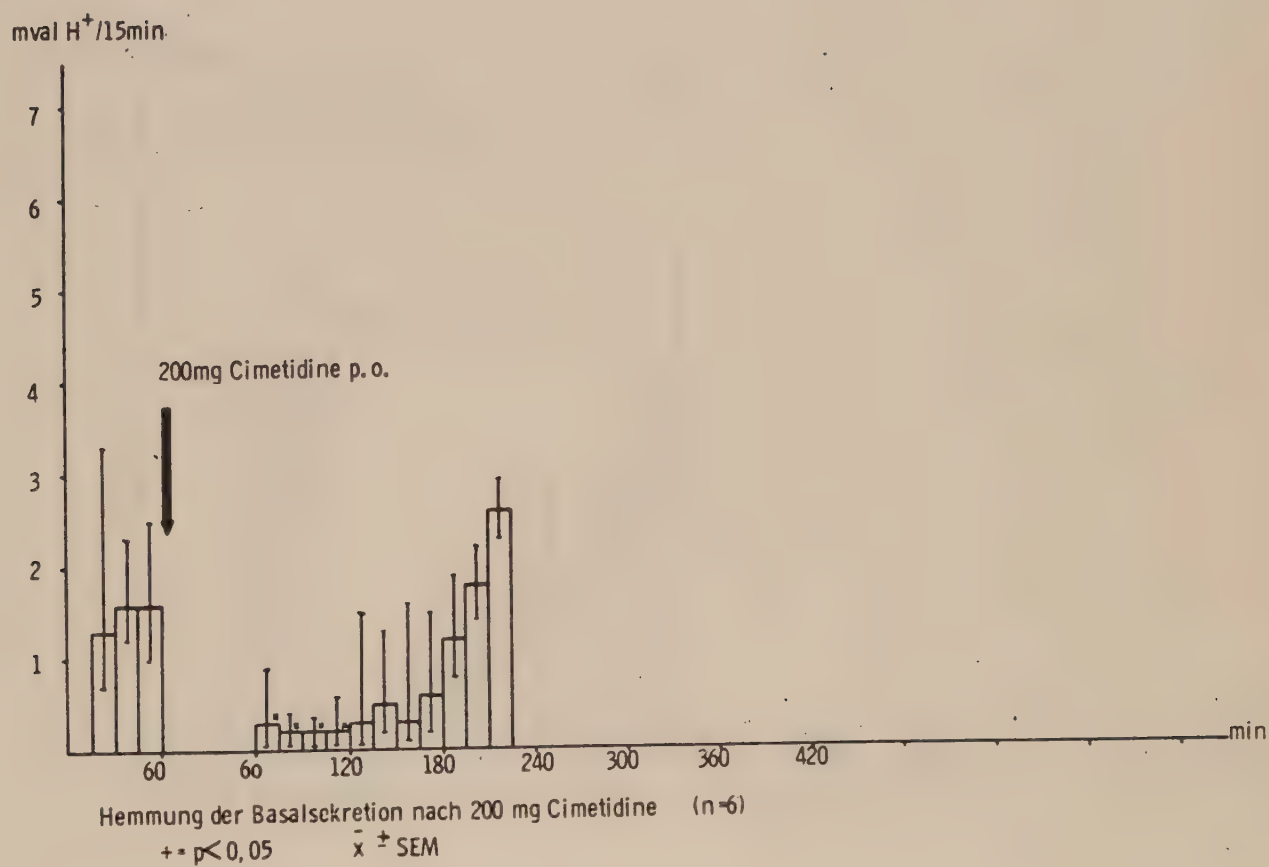


Abb. 33: Hemmung der Basalsekretion nach einer Einzelgabe von 200 mg Cimetidin. $x = p \quad 0,05$,
 $\bar{x} = \pm \text{SEM} \quad (n = 6)$.

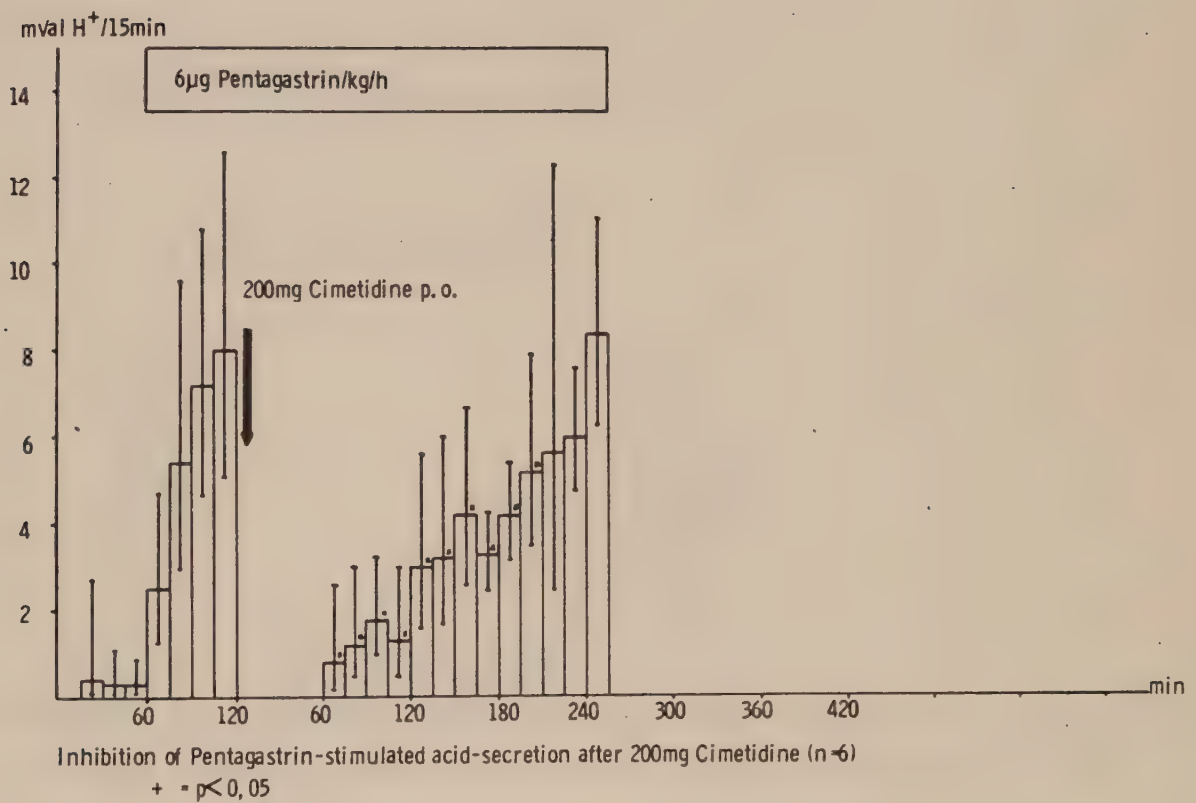


Abb. 35: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H⁺-Sekretion nach einer Einzelgabe von 200 mg Cimetidin.
x = p 0,05, $\bar{x} = \pm$ SEM (n = 6).

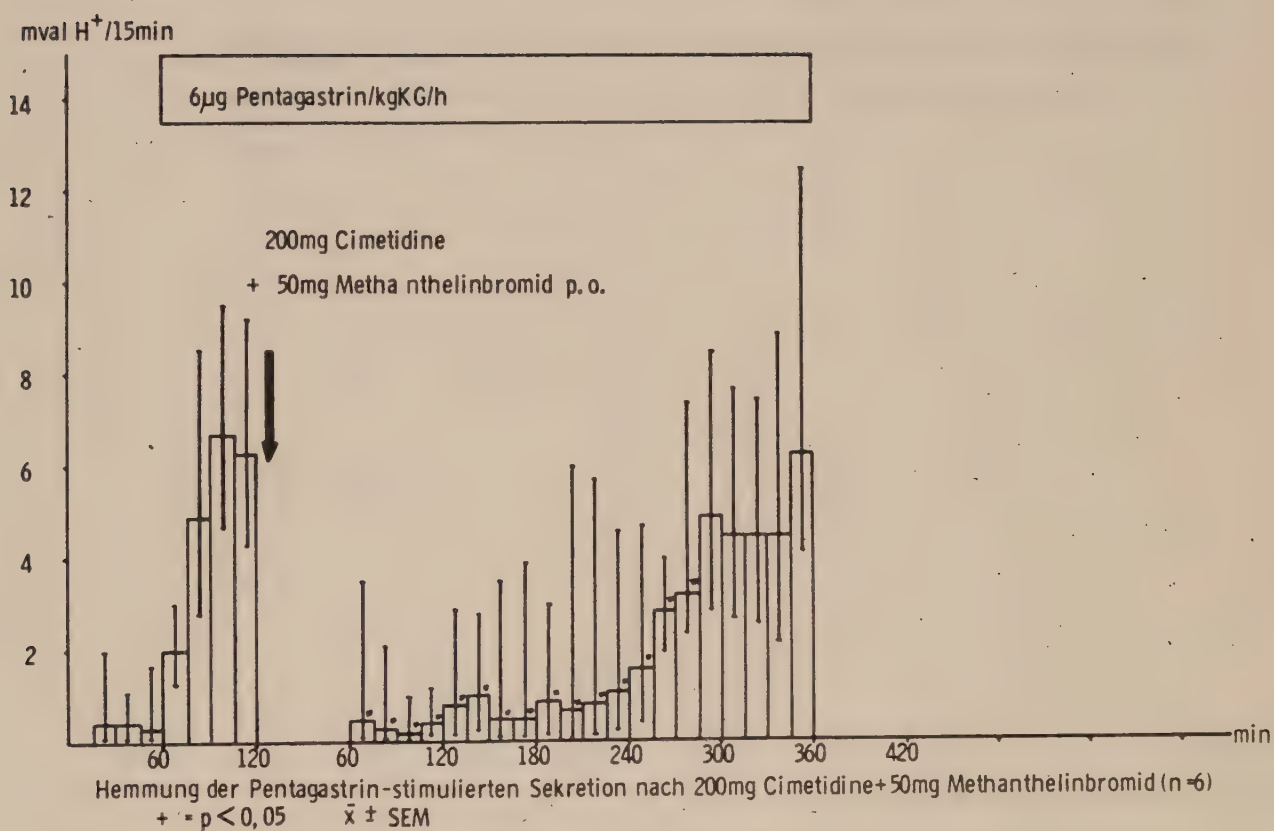
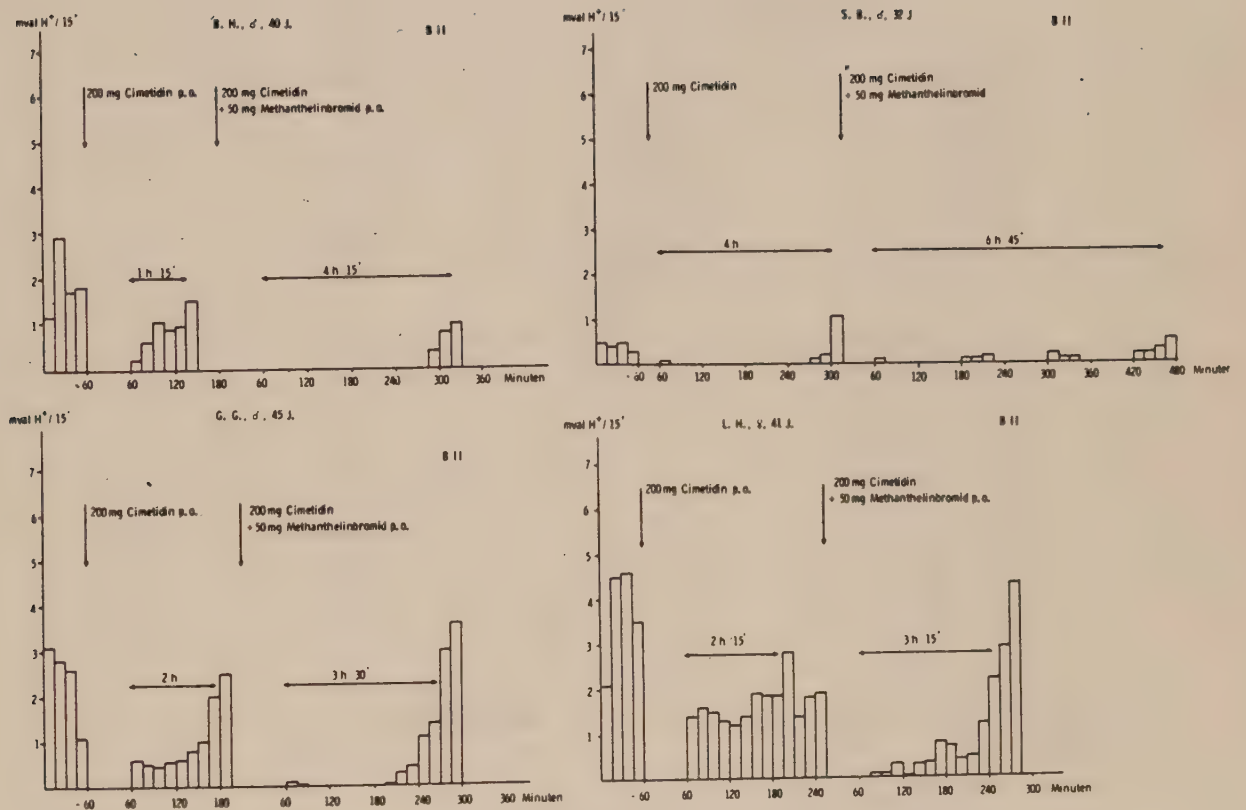


Abb. 36: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion nach 200 mg Cimetidin und 50 mg Methanthelinbromid.
x = p 0,05, $\bar{x} = \pm SEM$ (n = 6).

Wirkungssteigerung gegenüber der alleinigen Cimetidin-Medikation. Unter der Kombination nahmen sowohl der H^+ -Sekretionsabfall als auch die Zeitdauer der Hemmwirkung zu (Abb. 37). Vier der fünf Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits nach Billroth II voroperiert.

- Zu d) Die perorale Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Methantheliumbromid führte bei 3 der 5 Patienten zu einer Herabsetzung der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion um maximal 50 % über 30 Minuten, die verbleibenden zwei Patienten zeigten unter Medikation unveränderte Sekretionswerte, so daß insgesamt keine signifikante Herabsetzung der Säuresekretion erreicht wurde (Abb. 38).



Hemmung der Säuresekretion bei 4 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom nach 200 mg Cimetidine und 200 mg Cimetidine + 50 mg Methanthelinbromid

Abb. 37: Hemmung der H⁺-Sekretion bei 4 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom und Zustand nach Magenteilresektion nach Billroth II nach 200 mg Cimetidin allein und in Kombination mit 50 mg Methanthelinbromid.

3.4. Anticholinergica

Anticholinergica wirken als Antagonisten des Acetylcholins am cholinergen Rezeptor verschiedener Zellsysteme, wobei sie überwiegend am postganglionären Rezeptor angreifen. Auf Grund der unterschiedlichen Wirkungen des Acetylcholins unterscheidet man drei Rezeptortypen:

1. Einen cholinergen nikotinartigen Rezeptor an autonomen Ganglien, der durch Nikotin stimuliert und durch Hexamethonium aufgehoben wird.
2. Einen cholinergen nikotinartigen Rezeptor am Skelettmuskel, der ebenfalls durch Nikotin stimuliert wird. Antagonistisch wirkt hier d-Tubocurarin.
3. Einen muscarinischen Rezeptor an glatten Muskelzellen, am Herzmuskel und an exokrinen Drüsensystemen, der durch das Alkaloid Muscarin stimuliert und durch Atropin aufgehoben wird (Jaup, 1981) (Abb. 39).

Prototyp der antimuscarinisch wirkenden Pharmaka ist das Atropin. Obwohl Atropin die Wirkung von Parasympathicomimetica am Gastrointestinaltrakt nahezu vollständig blockiert, werden Vagus-vermittelte Reaktionen nur unvollständig unterdrückt (Weiner, 1980). Die Säuresekretion wird nur in relativ hoher Dosierung reduziert, wobei erhebliche systemische Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Tachykardie und Akkomodationsstörungen auftreten. Neben Atropin werden in der vorliegenden Arbeit Methanthelinbromid (Vagantin^R, Dr. C. Brunnengräber, Chemische Fabrik GmbH, Lübeck) und Pirenzepin (Gastrozepin^R, Dr. K. Thomae GmbH, Biberach) untersucht.

Methanthelinbromid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung mit überwiegend ganglienblockierender Wirkung, chemisch verwandt dem in den USA weitverbreiteten Propanthelinbromid. Beide Präparate beeinflussen in der therapeutisch empfohlenen Dosierung überwiegend die gastrointestinale Motilität mit Hemmung der Magenentleerung (Hurwitz, 1977).

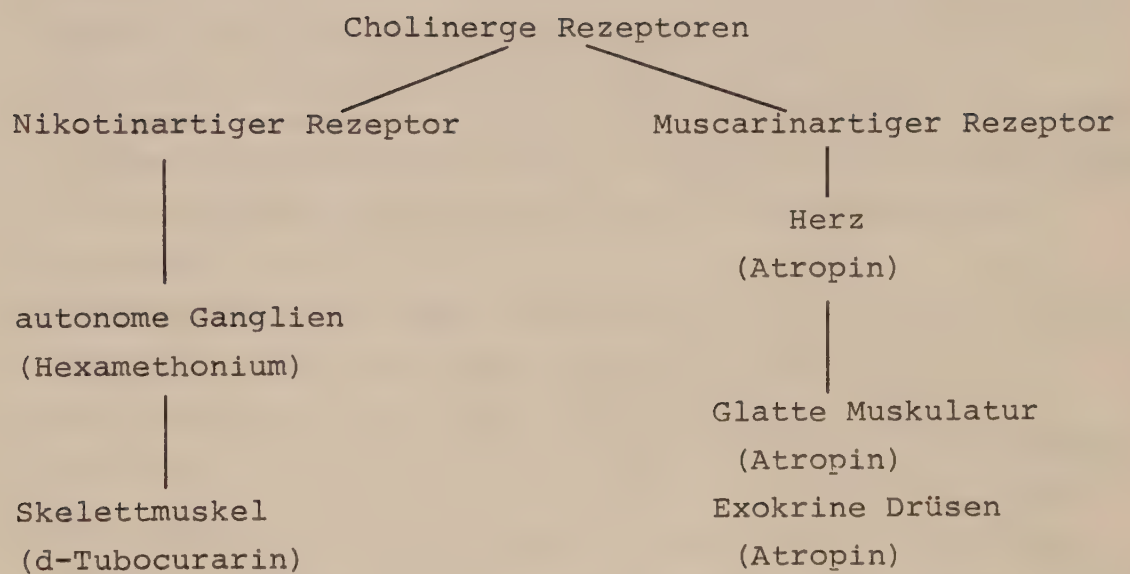
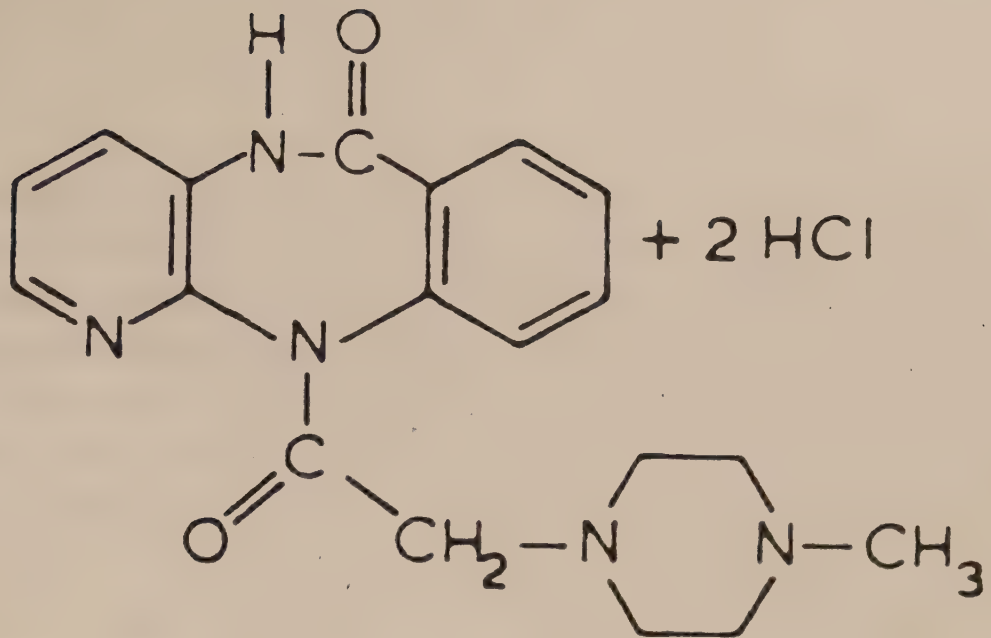


Abb. 39: Klassifikation cholinergischer Rezeptoren in peripheren Geweben und ihre typischen Antagonisten.

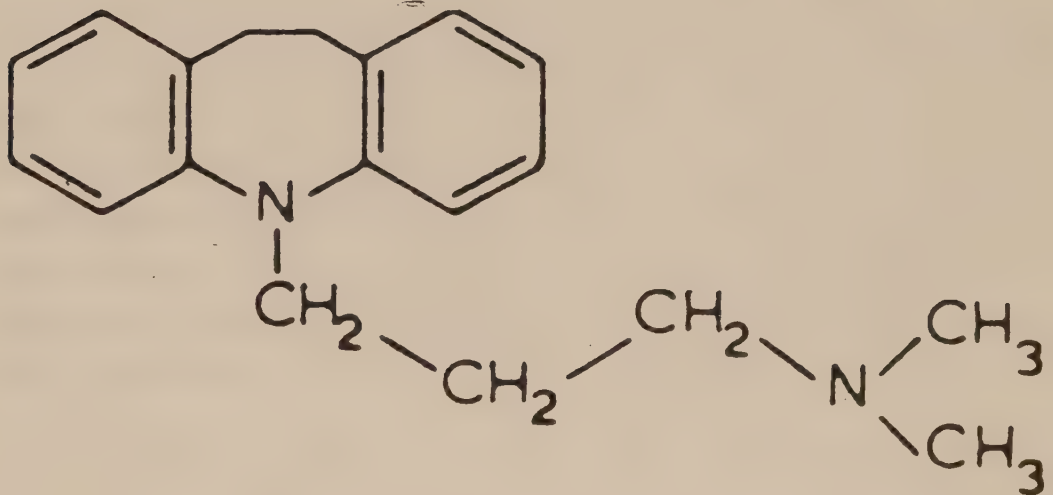
Pirenzepin ist chemisch ein 5,11-Dihydro-11- (4-methylpiperazin-1-yl) acetyl - 6 H-pyrido 2,3-b 1,4 benzo-diazepin-6-on-dihydrochlorid, das in seiner Struktur den trizyklischen Antidepressiva verwandt ist (Tauber, 1973) (Abb. 40). Im Unterschied zu den trizyklischen Pharmaka zeigt Pirenzepin am isolierten Darm keine Wirkung gegen Histamin und Serotonin. Die anticholinerge Wirkung am isolierten Darm ist im Vergleich zu Atropin schwächer, die Magenentleerung und Darmmotilität wird nur geringgradig beeinflußt. Die Speichelsekretion wird nur in hoher Dosierung gehemmt (100 mg/kg = 200 x schwächer als Atropin), und die für trizyklische Psychopharmaka und Anticholinergica typischen EKG-Veränderungen werden nicht beobachtet (Leithold, 1977).

Die Säuresekretion nach Pentagastrin-, Histamin-, Nahrungsstimulation und nach Stimulation mit 2-Desoxy-D-Glucose wird dosisabhängig gehemmt. Auch auf die kombinierte Stimulation mit Pentagastrin und Carbamoylcholiniumchlorid zeigt Pirenzepin eine Hemmwirkung. Der Einfluß auf die Pepsinsekretion ist im Vergleich zum Atropin wesentlich geringer (Leithold, 1977a). Die antiulceröse Wirkung konnte an verschiedenen tierexperimentellen Ulkusmodellen (Immobilisationsstress, nicht-steroidale Antiphlogistika, Essigsäureinjektion, thermische Schädigung) nachgewiesen werden. Strukturell verwandte Substanzen aus der Reihe der trizyklischen Antidepressiva (Chlorpromazin, Imipramin) zeigten diese Wirkungen nicht (Leithold, 1977b).

Pharmakokinetisch weist Pirenzepin nach intravenöser Injektion die Gesetzmäßigkeiten eines 3-Kompartiment-Modells mit einem Verteilungsvolumen des zentralen Kompartments von etwa 14 l auf, entsprechend dem Extracellulärraum des Menschen. Pirenzepin wird im Organismus nur zu einem geringen Anteil biotransformiert, der unter 10 % liegt. Die Ausscheidung der Verbindung erfolgt nach parenteraler Applikation zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und dem Stuhl, nach peroraler Gabe liegt aufgrund der mit 26 % relativ geringen Resorption die Ausscheidung über den Urin nur bei 10 %



Pirenzepin-Dihydrochlorid



Imipramin

Abb. 4o: Strukturformel von Pirenzepin und Imipramin (Tofranil^R), einem trizyklischen Antidepressivum.

(Hammer, 1977). Im Gegensatz zu den strukturverwandten trizyklischen Antidepressiva passiert Pirenzepin wegen seiner ausgeprägten hydrophilen Eigenschaften die Blut-Liquor-Schranke nicht nennenswert (Hammer, 1979).

In den nachfolgenden klinisch-experimentellen Studien wird der Wirkungsmechanismus des Pirenzepin unter basalen und stimulierten Bedingungen untersucht, wobei die Anticholinergica Atropin und Methanthelinbromid sowie der H_2 -Blocker Cimetidin als Vergleichssubstanzen zur Anwendung kommen. Dabei wird zu folgenden Problemen Stellung genommen: Besteht eine Dosiswirkungsbeziehung zwischen Ausmaß und Zeitdauer der Hemmung der H^+ -Sekretion nach intravenöser Pirenzepingabe?

Ausmaß und Zeitdauer der Hemmwirkung auf die basale und Pentagastrin-stimulierte H^+ -Sekretion sollen nach oraler Gabe von 25 mg und 50 mg Pirenzepin bestimmt werden.

Wird der Serumgastrinspiegel nach oraler Gabe von 25 und 50 mg Pirenzepin unter basalen und Peptone-stimulierten Bedingungen beeinflusst?

Wie wirkt eine Dauermedikation im Vergleich zur akuten Medikamentengabe auf die H^+ -Sekretion und den Serumgastrinspiegel unter basalen und stimulierten Bedingungen?

Läßt sich durch eine kombinierte Medikamentengabe eine Wirkungssteigerung vergleichbar den Anticholinergica erreichen?

Beeinflusst Pirenzepin die Kaliumkonzentration des Magensaftes? In einer weiteren Untersuchung wird der Mechanismus der Pirenzepin-Wirkung am Modell der elektrischen intraoperativen Vagusstimulation unter besonderer Berücksichtigung der Rezeptortheorie bestimmt, wobei mögliche therapeutische Konsequenzen für die Monotherapie mit Pirenzepin und für die kombinierte Medikamentengabe mit H_2 -Blockern geprüft werden.

3.4.1. Methodik

- a) Bei 4 Patienten mit einem Ulcus duodeni-Leiden wurde die Wirkung verschiedener intravenöser Pirenzepin-Dosierungen auf die basale und Pentagastrin-stimulierte ($0,15 \text{ ug/kg/h}$) Säuresekretion untersucht. Dabei wurden folgende Pirenzepindosen intravenös gegeben:

$0,02 - 0,04 - 0,08 - 0,16 - 0,32 \text{ mg/kg}$.

Ergebnisse:

Nach intravenöser Gabe von Pirenzepin findet sich eine Dosiswirkungsbeziehung sowohl für die basale als auch für die Pentagastrin-stimulierte Sekretion. Dies gilt sowohl für das Ausmaß als auch für die Zeitdauer der Sekretionshemmung (Abb. 41 und 42).

- b) Bei 5 Patienten mit einem Ulcus duodeni wurde die Wirkung einer peroralen Einzelgabe von 25 mg Pirenzepin auf die basale und Pentagastrin-stimulierte (6 ug/kg/h) Säuresekretion untersucht. Nach Legen einer röntgendichten Magensonde und Bestimmung der Basalsekretion über 3×15 Minuten erhielten die Patienten 25 mg Pirenzepin über die Sonde. Die Pirenzepin-Tablette wurde zuvor mit dem Mörser zerkleinert und in einer wässrigen Aufschwemmung in 100 ml Wasser gegeben. Anschließend lag der Patient 60 Minuten in Rechtsseitenposition. Nach völliger Entleerung des Magens wurde das Sekret in 15-Minuten-Fraktionen gesammelt, bis der Ausgangswert vor der Medikamentengabe erreicht wurde. Bei der Pentagastrin-Stimulation wurde nach 45-minütiger Bestimmung der Basalsekretion vor der Medikamentengabe über 1 Stunde bis zum Erreichen eines stabilen Sekretionsplateaus die Säuresekretion gemessen. Der weitere Versuchsablauf entsprach der Messung unter Basalbedingungen.

Ergebnisse:

Nach peroraler Gabe von 25 mg Pirenzepin wird die Basalsekretion über 105 Minuten um $38,1 \%$ gehemmt (Abb. 43).

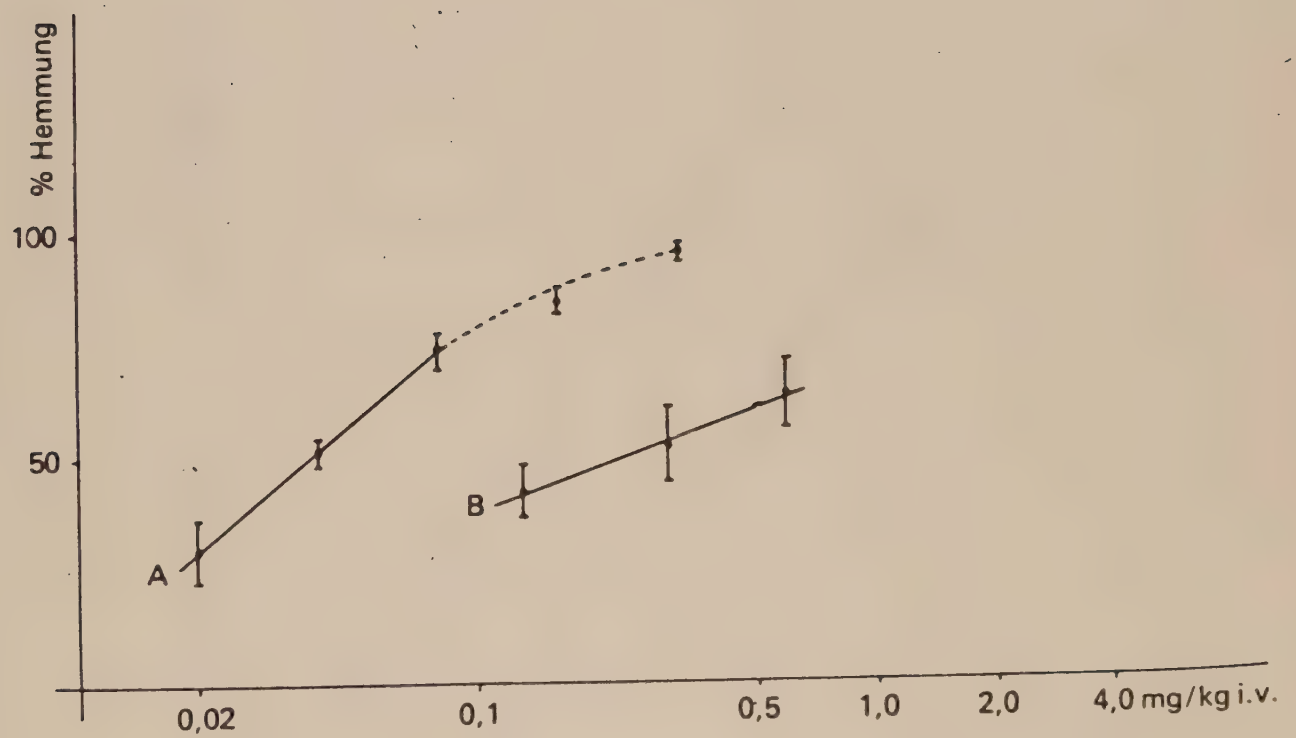


Abb. 41: Hemmung der basalen (A) und Pentagastrin-stimulierten (B) Sekretion nach unterschiedlichen intravenösen Pirenzepindosen ($n = 4$).

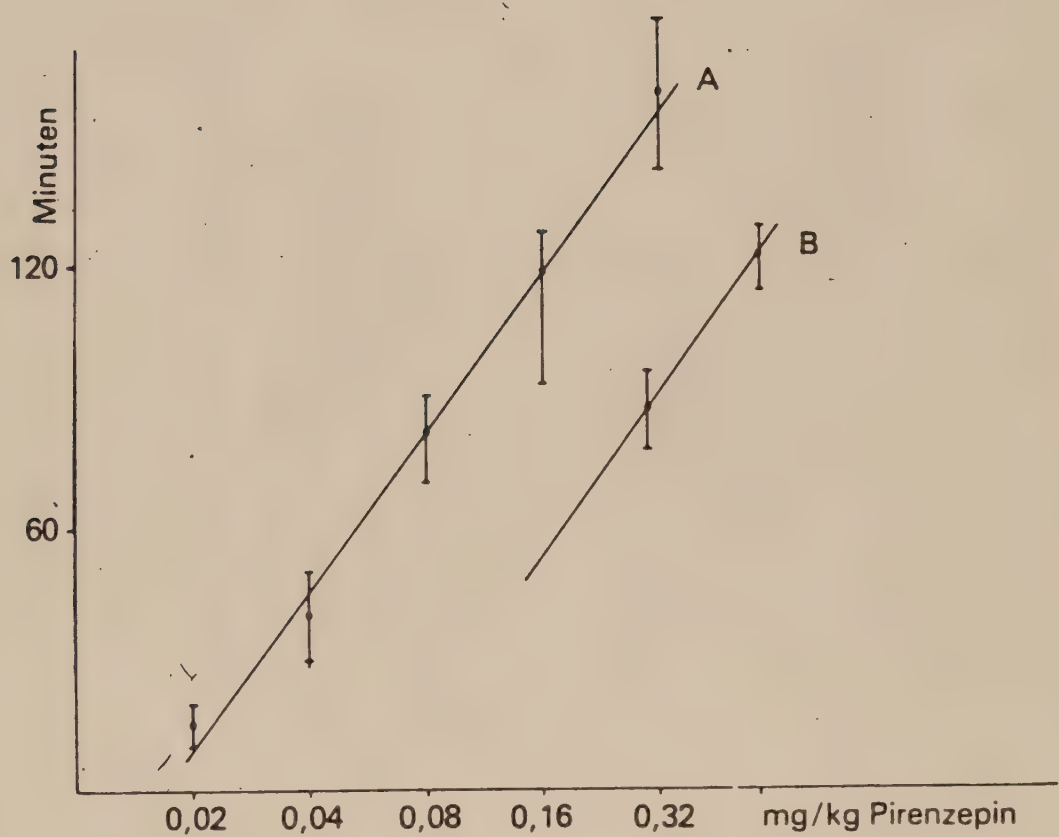


Abb. 42: Zeitdauer der Sekretionshemmung bei unterschiedliche intravenösen Pirenzepindosen unter basalén (A) und stimulierten Bedingungen (B) (n = 4).

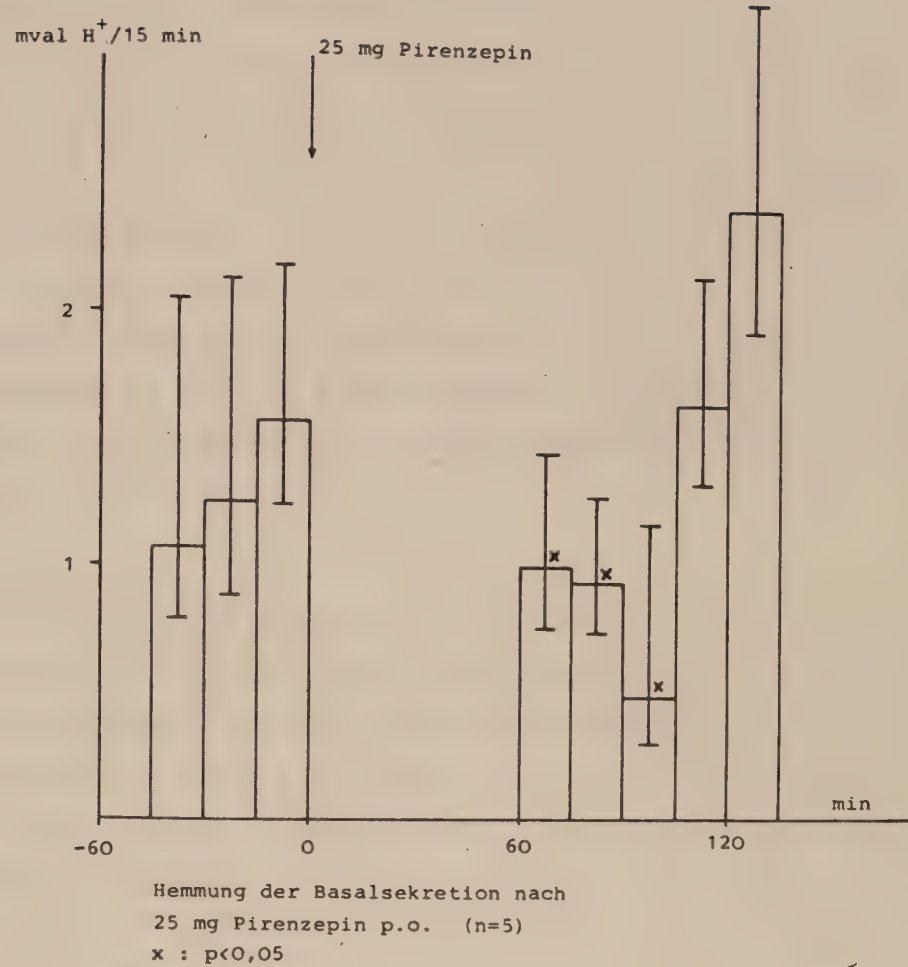


Abb. 43: Hemmung der Basalsekretion nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Pirenzepin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 5, x = p 0,05).

Die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion wurde über 105 Minuten um 36,3 % reduziert (Abb. 44).

- c) Zur Untersuchung der Wirkung von Pirenzepin auf die Gastrinspiegel erhielten 4 Patienten mit einem Ulcus duodeni 25 mg Pirenzepin (Applikationsform und Pentagastrin-Stimulation wie unter b) beschrieben). Parallel zur Sekretionsanalyse wurden während der Basalsekretion vor und nach Medikamentengabe die Serumgastrinspiegel bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten nach akuter Medikamentengabe und nach 1-wöchiger Therapie mit 2 x 25 mg Pirenzepin/die. Bei der gleichen Patientengruppe wurde unter ähnlichen Testbedingungen eine Stimulation mit 10 %iger Peptone-Lösung pH 5,5 durchgeführt, wobei zusätzlich eine Magensonde in den Fundus gelegt wurde.

Ergebnisse:

Nach 1-wöchiger Therapie mit 2 x 25 mg Pirenzepin/die findet sich im Vergleich zur Säuresekretionshemmung der akuten Einzelgabe von 25 mg Pirenzepin keine Wirkungssteigerung. Dies gilt sowohl für die Basalsekretion als auch für die Pentagastrin- und Peptone-stimulierte Sekretion (Abb. 45 und 46). Während die basalen Serumgastrinwerte vor und nach 1-wöchiger Therapie keinen Unterschied zeigten, fand sich unter Peptone-Stimulation nach 1-wöchiger Therapie mit 2 x 25 mg Pirenzepin ein deutlicher Anstieg der stimulierten Serumgastrinwerte.

- d) Da die anfangs empfohlene niedrige Dosierung von 2 x 25 mg/die nur eine geringgradige Sekretionshemmung zeigte und auch erste klinische Befunde, auf die in der Diskussion noch ausführlich eingegangen wird, im Vergleich zur Placebo-Medikation nicht signifikant waren (Giger, 1975), wurde in einer weiteren Untersuchungsserie bei 8 Patienten mit Ulcus duodeni die Wirkung einer akuten peroralen Gabe von 50 mg Pirenzepin mit der Medikamentenwirkung nach 3 - 7 tägiger Dauermedikation mit 2 x 50 mg

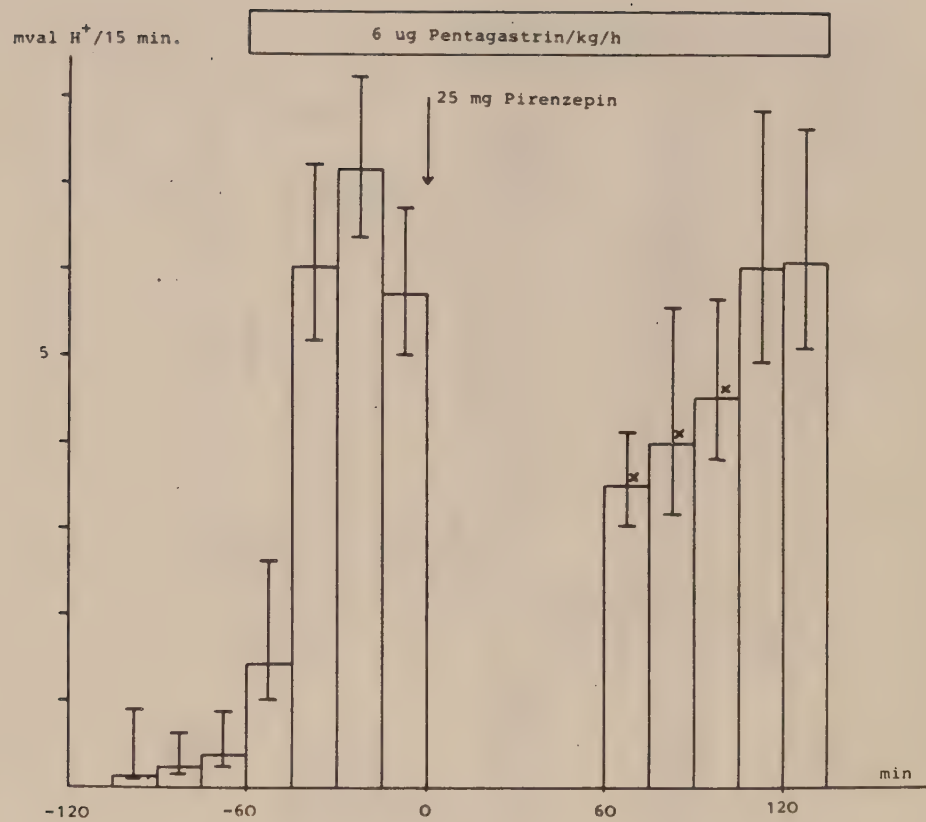


Abb. 44: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H⁺-Sekretion nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Pirenzepin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 5, x = p < 0,05).

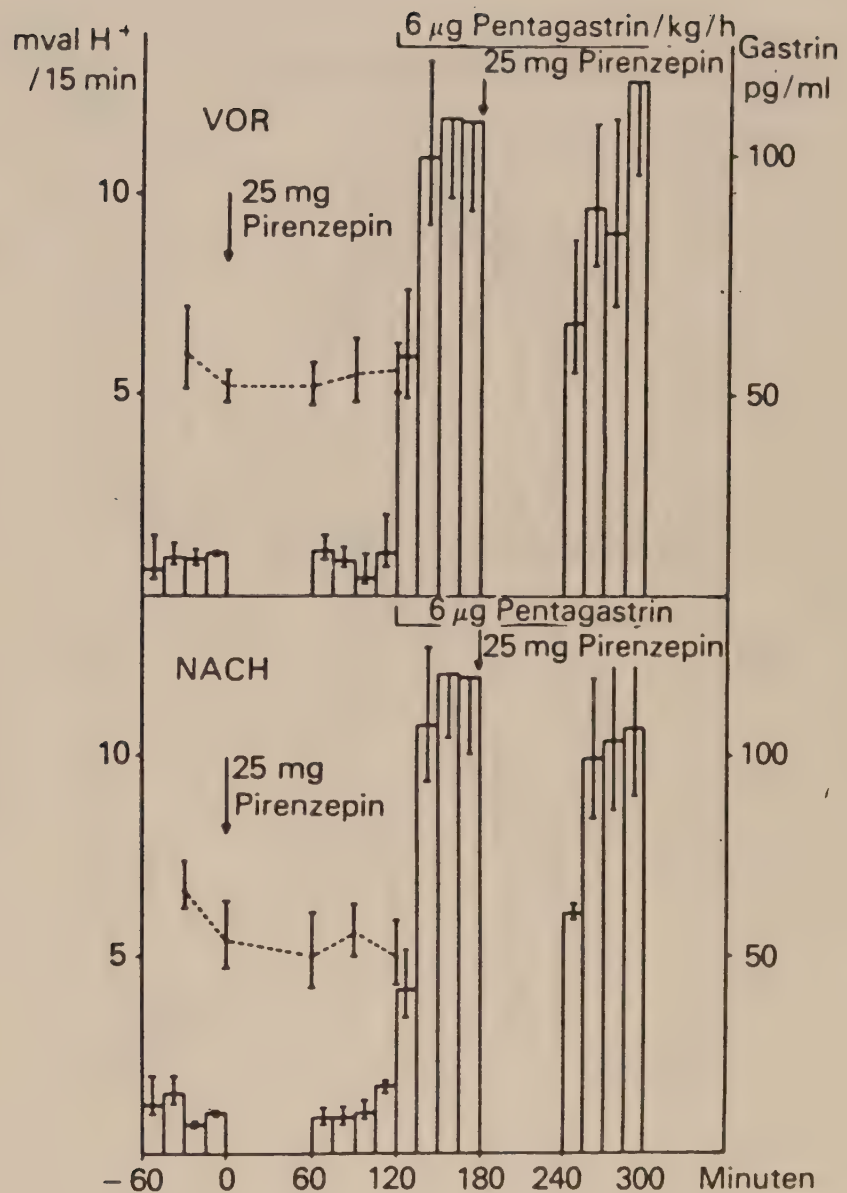


Abb. 45: Basale Serumgastrinwerte und Säuresekretion nach akuter Gabe von 25 mg Pirenzepin (oben) und nach 1-wöchiger Therapie mit 2 x 25 mg Pirenzepin (unten) bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 4).

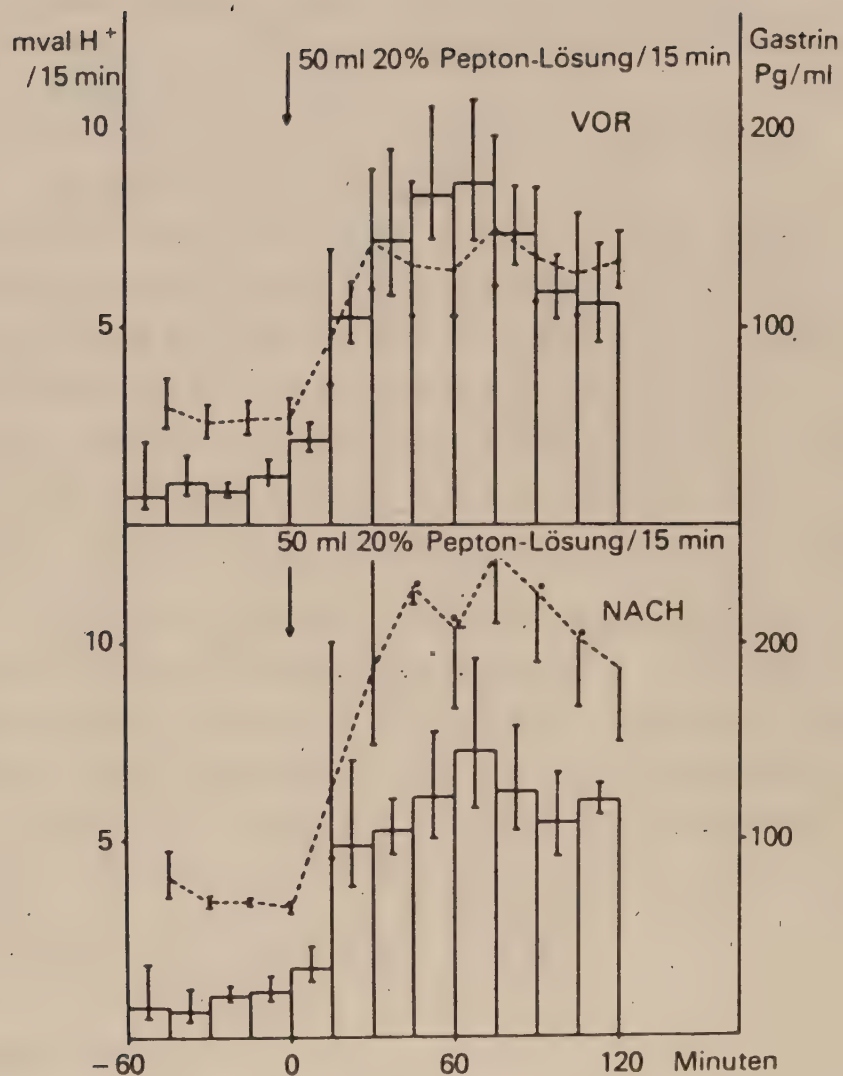


Abb. 46: Basale und Peptone-stimulierte Gastrinspiegel und Säuresekretion vor (oben) und nach 1-wöchiger Therapie (unten) mit 2 x 25 Pirenzepin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 4).

Pirenzepin verglichen. Basale und Peptone-stimulierte (10 %, pH 5,5, 100 ml/15 min) Säuresekretion sowie Serumgastrinspiegel wurden bestimmt

nach Placebogabe

nach akuter Gabe von 50 mg Pirenzepin

nach 3 - 7 tägiger Medikation mit 2 x 50 mg Pirenzepin und

12 Stunden nach der letzten abendlichen Medikamenteneinnahme.

Nach einer Nüchternperiode von 12 Stunden wurden unter Röntgenkontrolle eine Sonde in den Fundus und eine zweite Sonde in das Antrum gelegt. Die Tabletten wurden nach Zerkleinerung in 100 ml Wasser aufgeschwemmt und über die Antrumsonde verabreicht. Anschließend lag der Patient 2 Stunden auf der rechten Seite. Nach Verwerfen des Leerssekretes wurde die Basalsekretion mittels Natriumphosphat-Perfusion (0,15 M, pH 5,5, 100 ml/15 min) über 4 x 15 Minuten bestimmt, anschließend erfolgte die Stimulation mit Peptone-Lösung über 6 x 15 Minuten. Die Magensekretion wurde in 15-Minuten-Fractionen bestimmt und mit der Autobürette (ABU 12, Fa. Radiometer, Kopenhagen 0,1 N NaOH) titriert. Zur Serumgastrinbestimmung wurde in 15-minütigen Abständen Blut aus der Cubitalvene entnommen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse:

Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Pirenzepin wird die Basalsekretion ($\bar{x} = 7,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$) um 39,9 % ($\bar{x} = 4,2 \text{ mval H}^+/\text{h}$) gehemmt, die Peptone-stimulierte Sekretion ($\bar{x} = 28,3 \text{ mval H}^+/\text{h}$) wird um 21,3 % ($\bar{x} = 22,2 \text{ mval H}^+/\text{h}$) reduziert (Tab. 12, Abb. 47). Die H^+ -Konzentration zeigt unter basalen Bedingungen ($\bar{x} = 14,2 \text{ mval H}^+/\text{l}$) einen Rückgang um 48,9 % ($\bar{x} = 7,3 \text{ mval H}^+/\text{l}$), unter Peptone-Stimulation ($\bar{x} = 50,9 \text{ mval H}^+/\text{l}$) um 26,1 % ($\bar{x} = 37,6 \text{ mval H}^+/\text{l}$) (Tab. 13, Abb. 48). Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Nach 3 - 7 tägiger Therapie mit 2 x 50 mg Pirenzepin p.o. wird die basale Sekretion um 75,1 % ($\bar{x} = 1,7 \text{ mval H}^+/\text{h}$) und die Peptone-stimulierte Sekretion um 54,0 % ($\bar{x} = 13,0 \text{ mval H}^+/\text{h}$) gehemmt (Tab. 12, Abb. 47). Die H^+ -Konzentration wird ebenfalls im Vergleich zur akuten Medikation ausgeprägter gehemmt: basal um 77,2 % ($\bar{x} = 3,3 \text{ mval H}^+/\text{l}$) und stimuliert um 37,3 % ($\bar{x} = 31,9 \text{ mval H}^+/\text{l}$) (Tab. 13, Abb. 48).

Zwölf Stunden nach der letzten abendlichen Medikamenteneinnahme ist die Basalsekretion noch geringfügig um 17,5 % ($\bar{x} = 5,7 \text{ mval H}^+/\text{h}$) erniedrigt, die Peptone-stimulierte Sekretion erreicht mit $\bar{x} = 28,3 \text{ mval H}^+/\text{h}$ wieder den Ausgangswert (Tab. 12, Abb. 47). Für die H^+ -Konzentration ergeben sich ähnliche Befunde, die basale Konzentration ist um 17,3 % ($\bar{x} = 11,8 \text{ mval H}^+/\text{l}$) und die stimulierte um 8,6 % ($\bar{x} = 46,5 \text{ mval H}^+/\text{l}$) reduziert. Die Unterschiede sind nicht signifikant (Tab. 13, Abb. 48).

Die Serumgastrinspiegel liegen unter Placebomedikation basal bei $\bar{x} = 24 \text{ pg/ml}$ und 60 Minuten nach Beginn der Peptone-Stimulation bei $\bar{x} = 122 \text{ pg/ml}$. Nach 50 mg Pirenzepin p.o. liegt der Basalwert bei $\bar{x} = 28 \text{ pg/ml}$, der stimulierte Wert bei 148 pg/ml. Nach 3 - 7 tägiger Therapie mit 2 x 50 mg Pirenzepin findet sich ein signifikant erhöhter basaler Gastrinspiegel von $\bar{x} = 35 \text{ pg/ml}$, der Wert unter Stimulation beträgt $\bar{x} = 104 \text{ pg/ml}$. Nach 12-stündiger Einnahmepause beträgt der Basalspiegel $\bar{x} = 34 \text{ pg/ml}$, nach Stimulation $\bar{x} = 120 \text{ pg/ml}$ (Abb. 49).

Pirenzepin p. o.	BAO	PAO
1 x 50mg	- 39,9 %	- 21,3 %
2 x 50mg 3 - 7 Tage	- 75,1 %	- 54,0 %
12h nach 2 x 50mg	- 17,5 %	0 %

Tab. 12: Hemmung der basalen und Peptone-stimulierten Säuresekretion nach einmaliger Pirenzepingabe, mehrtägiger Therapie und 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme in % des Ausgangswertes (n = 8).

Pirenzepin p. o.	BAO	PAO
1 x 50mg	- 48,9 %	- 26,1 %
2 x 50mg 3 - 7 Tage	- 77,2 %	- 37,3 %
12h nach 2 x 50mg	- 17,3 %	- 8,6 %

Tab. 13: Beeinflussung der H^+ -Konzentration unter basalen und Peptone-stimulierten Bedingungen nach einmaliger Pirenzepingabe, mehrtägiger Therapie und 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme in % des Ausgangswertes (n = 8).

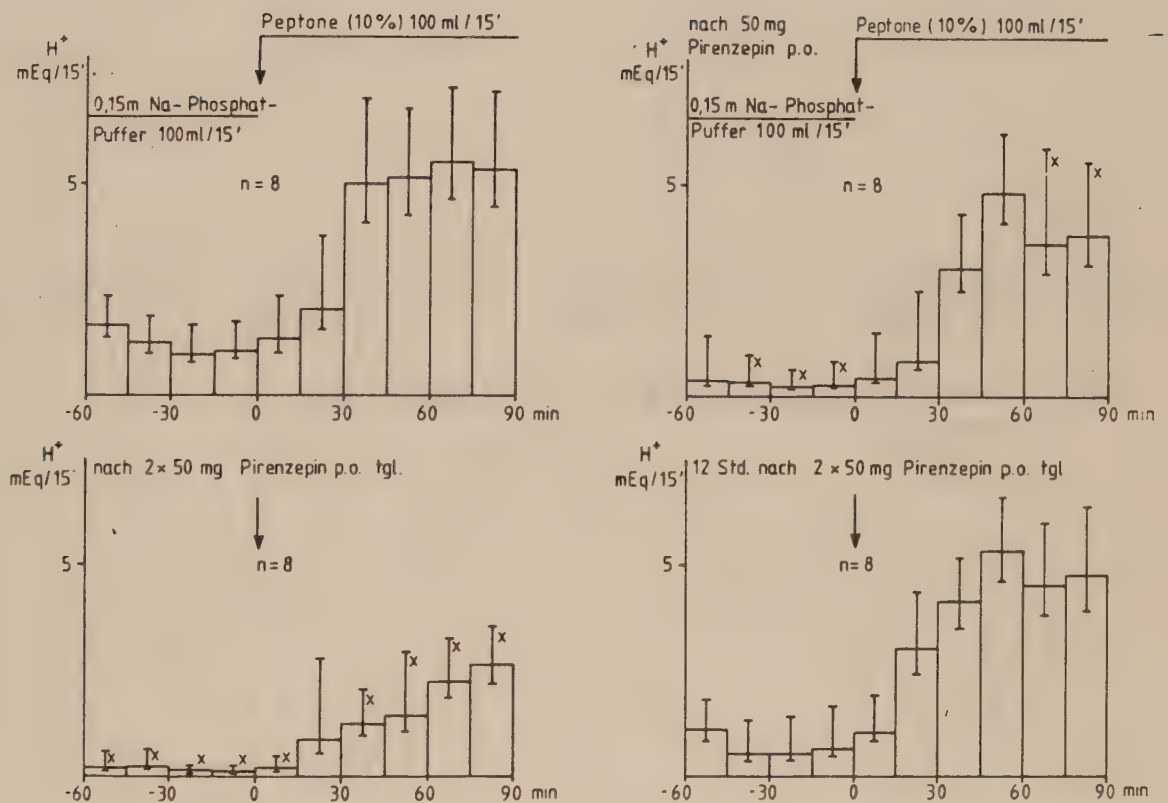


Abb. 47: Hemmung der basalen und Peptone-stimulierten Säuresekretion nach einmaliger Pirenzepingabe, mehrtägiger Therapie und 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme ($n = 8$, $x = p < 0,05$).

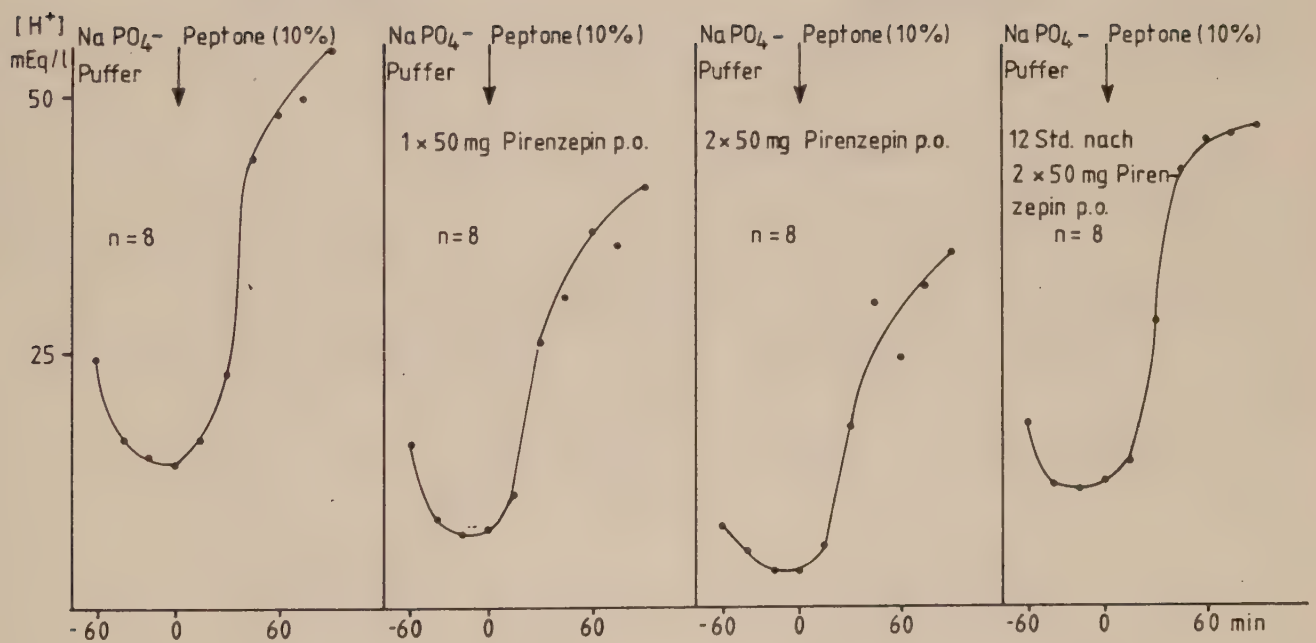


Abb. 48: Beeinflussung der H^+ -Konzentration unter basalen und Peptone-stimulierten Bedingungen nach einmaliger Pirenzepingabe, mehrtägiger Therapie und 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme ($n = 8$).

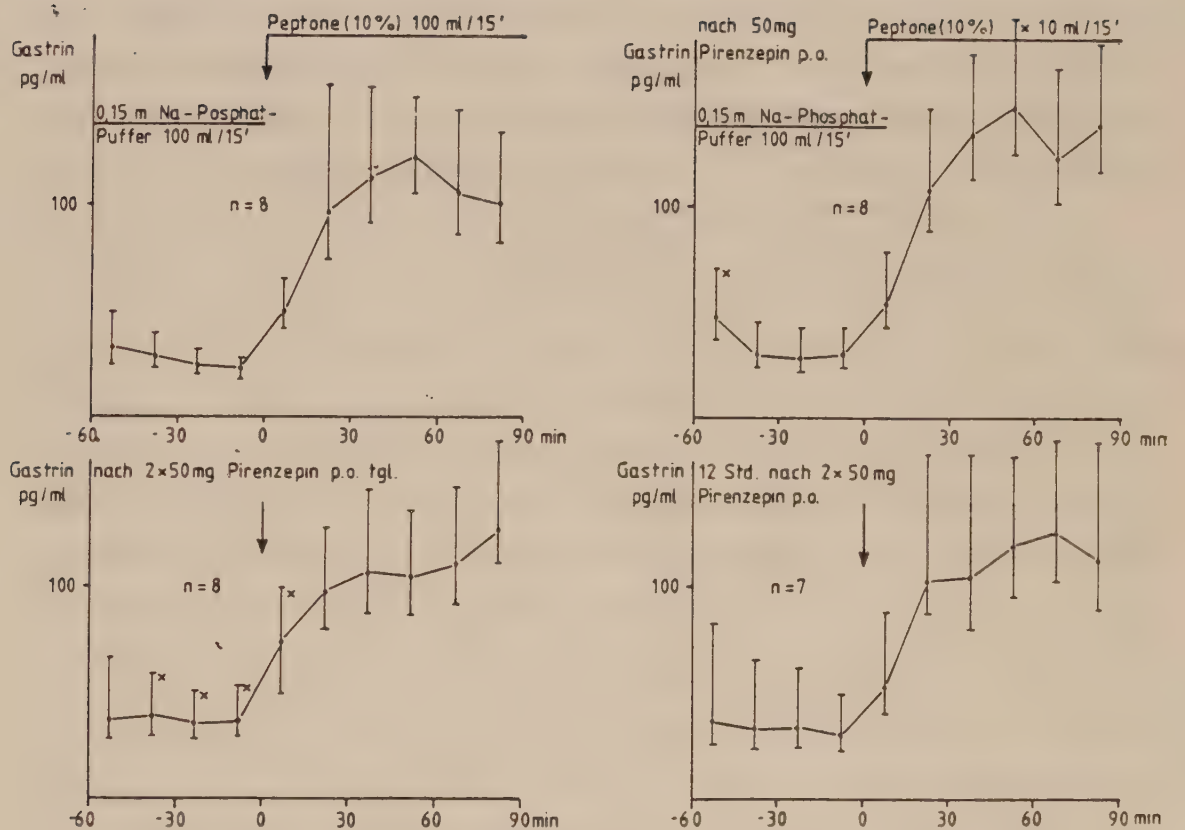


Abb. 49: Serumgastrinspiegel unter basalen und stimulierten Bedingungen nach einmaliger Pirenzepingabe, mehr-tägiger Therapie und 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme ($n = 8$, $x = p < 0,05$).

3.5. Ranitidin

Ranitidinhydrochlorid ist ein neuer Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist, der statt des bisher für die Wirkung als essentiell erachteten Imidazolringes einen Furanring besitzt. Chemisch ist es ein substituierter Amino-Alkyl-Furanring mit der Formel:

N- 2- 5- (Dimethylamino) methyl furanyl thio aethyl-N'-methyl-2-nitro-1, 1'-äthen diamin hydrochlorid.

Das Molekulargewicht beträgt 350. Tierexperimentell konnte der kompetitive Antagonismus zu Histamin an der Histamin- und Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion bei Ratten und Hunden nachgewiesen werden (Bradshaw, 1979) sowie am isolierten rechten Vorhof des Meerschweinchens, der ebenfalls reich an Histamin- H_2 -Rezeptoren ist. In ersten klinischen Untersuchungen konnte die ausgeprägte säuresekretions-hemmende Wirkung mit beschleunigter Abheilung peptischer Ulcera und positiven Ergebnissen in der Rezidivprophylaxe gezeigt werden (Woodings, 1980, Sewing, 1980, Konturek, 1980, Langman, 1980, Walt, 1981, Wormsley, 1981). Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt bei 55 % mit einer Eliminationshalbwertszeit von 170 Minuten. Die totale Plasma-clearance beträgt 710 ml/min, wobei neben der glomerulären Filtration noch eine erhebliche tubuläre Sekretion vorliegen muß (Bogues, 1981, Carey, 1981). Nach Untersuchungen von CAREY werden zwischen 27 - 64 % unverändert innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, das N-Oxyd als Hauptmetabolit mit einem Anteil von 3,5 %. Im folgenden werden die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie zur Wirkungskinetik der H_2 -Blocker Cimetidin und Ranitidin dargestellt sowie Untersuchungen zur Hemmung der postprandialen nächtlichen H^+ -Sekretion nach Ranitidin, Pirenzepin und nach Kombination beider Pharmaka.

3.5.1. Dosis-Wirkungskurve und Wirkungskinetik von Cimetidin und Ranitidin

4.5.1.1. Methodik

Bei 8 Probanden wurden nach einer 12-stündigen Nüchternperiode die Zeitdauer und das Ausmaß der mit 0,15 ug/kg/h Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion bestimmt. In randomisierter Reihenfolge wurden vergleichende Untersuchungen mit unterschiedlichen Cimetidin- und Ranitidindosen durchgeführt. Folgende Dosierungen wurden geprüft:

Cimetidin mg/kg	Ranitidin mg/kg
0,5	0,025
1,0	0,050
2,0	0,100
3,0	0,200

Die Medikamente wurden intravenös als Bolusinjektion verabreicht. Das Magensekret wurde mittels Sonde in 15-Minuten-Fractionen gesammelt und die H^+ -Konzentration in der beschriebenen Weise mit 0,1 n NaOH titriert. Abbildung 50 demonstriert in einem Flußdiagramm den Untersuchungsablauf.

Ergebnisse:

Zur Bestimmung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurden bei 3 Probanden die Mittelwerte der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion an den 8 verschiedenen Untersuchungstagen und der Variationskoeffizient bestimmt. In allen Fällen wurde 30 - 45 Minuten nach Stimulationsbeginn ein stabiles Sekretionsplateau erreicht, d.h., zum Zeitpunkt der Medikamentengabe 120 Minuten nach Stimulationsbeginn bestand eine reproduzierbare Bezugsgröße für die Säuresekretion (Abb. 51). Die Variationskoeffizienten lagen bei 16,5 %, 27,7 % und 24,7 %. Die Mittelwerte für das Sekretionsplateau betrugen für den Zeitraum 60 - 120 Minuten $\bar{x} = 3,2 \text{ mval } H^+/15 \text{ min}$, $7,32 \text{ mval } H^+/15 \text{ min}$ und $5,46 \text{ mval } H^+/15 \text{ min}$.

Method: 3 normal subjects
procedure for each dose

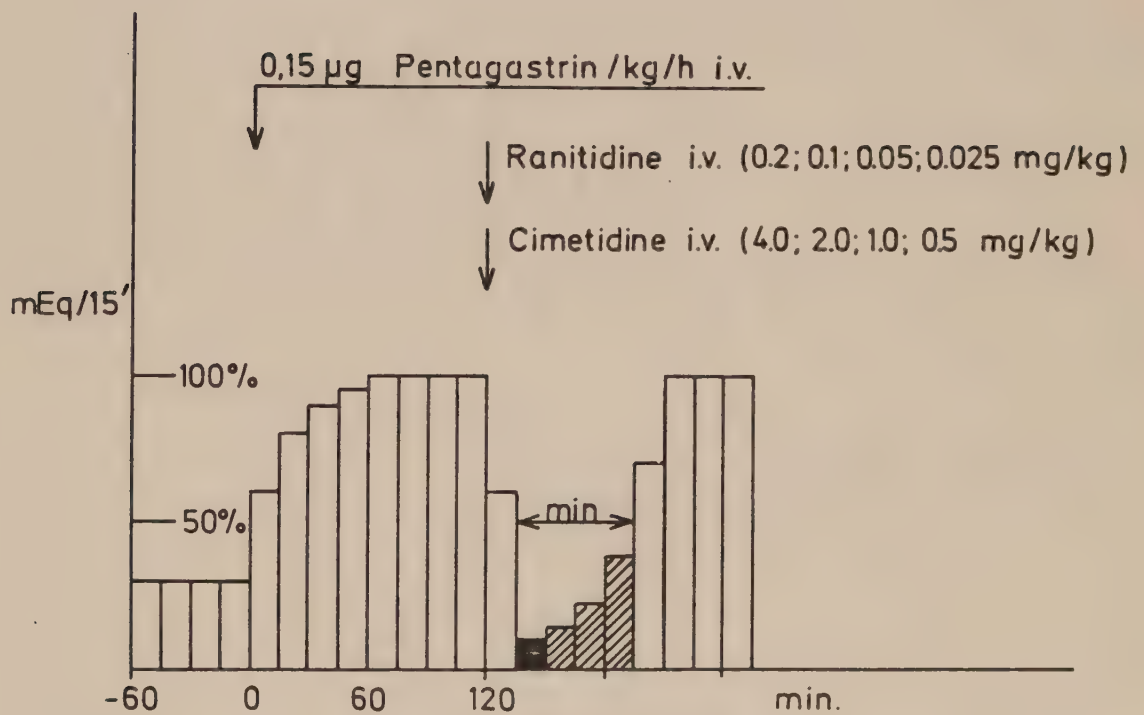


Abb. 50: Flußdiagramm zur Untersuchung der Dosis-Wirkungs-
beziehung von Cimetidin und Ranitidin während
Pentagastrin-Stimulation.

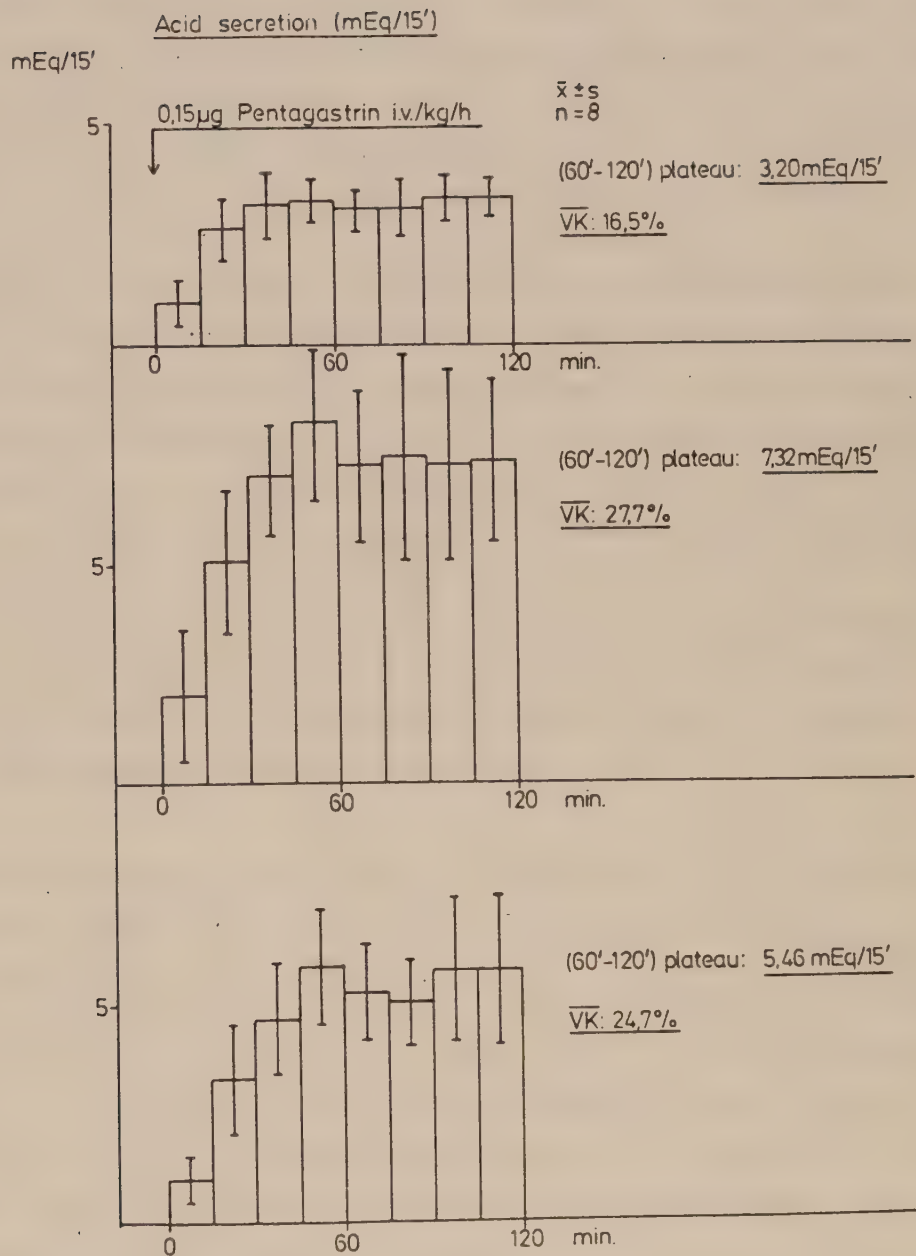


Abb. 51: H^+ -Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin
(Mittelwerte bei 3 Probanden aus jeweils
8 Untersuchungen).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für die Bestimmung der H^+ -Konzentration mit Variationskoeffizienten von 12,3 %, 24,6 % und 14,6 %. Die Mittelwerte für die H^+ -Konzentration lagen bei $\bar{x} = 81,3 \text{ mmol } H^+/l$, $99,3 \text{ mmol } H^+/l$ und $108,3 \text{ mmol } H^+/l$ (Abb. 52). Bei der Bestimmung des Sekretvolumens lagen die Variationskoeffizienten bei 12,9 %, 13,0 % und 20,8 %. Die Mittelwerte lagen für den Zeitraum 60 - 120 Minuten bei $\bar{x} = 40,2 \text{ ml}/15 \text{ min}$, $73,0 \text{ ml}/15 \text{ min}$ und $51,8 \text{ ml}/15 \text{ min}$ (Abb. 53).

Als Bezugspunkt zur Berechnung der Dosis-Wirkungskurven diente die kumulative Säuresekretion der ersten 60 Minuten nach der Bolusinjektion des Medikamentes in % der Penta-gastrin-Stimulation (Abb. 54 und 55). Die Sekretionshemmung beträgt für die einzelnen Dosierungen zwischen 44 - 97 % (Tab. 14). Die zu einer Hemmung um 63 % erforderliche Dosis liegt bei Ranitidin auf molarer Basis bei $1,61 \times 10^{-7} \text{ M/kg}$. Die zur Erreichung einer vergleichbaren Sekretionshemmung erforderliche Cimetidindosis liegt bei $3,0 \times 10^{-6} \text{ M/kg}$, d.h., Ranitidin zeigt auf molarer Basis eine 18,75-fach höhere Wirksamkeit als Cimetidin (Abb. 56).

Die Bestimmung des zeitlichen Ablaufs der Sekretionshemmung ergab beim Cimetidin unabhängig von der Dosishöhe das Wirkungsmaximum nach 30 Minuten (Abb. 57), beim Ranitidin wird das Wirkungsmaximum bei den beiden höheren Dosierungen erst nach 45 Minuten erreicht (Abb. 58). Bei fünf Probanden wurde die Zeitdauer einer 50 %igen Hemmung unter einer Dosierung von $2,0 \text{ mg Cimetidin/kg}$ bzw. $0,1 \text{ mg Ranitidin/kg}$ bestimmt. Nach Cimetidingabe betrug die Meßperiode, bis zu der eine 50 %ige Hemmung nachweisbar war, im Mittel $\bar{x} = 88 \pm 27 \text{ Minuten}$ (Abb. 59) und nach Ranitidingabe $\bar{x} = 91 \pm 22 \text{ Minuten}$ (Abb. 60).

Hierbei zeigt sich eine gute Korrelation mit dem auf molarer Basis berechneten Wirksamkeitsunterschied.

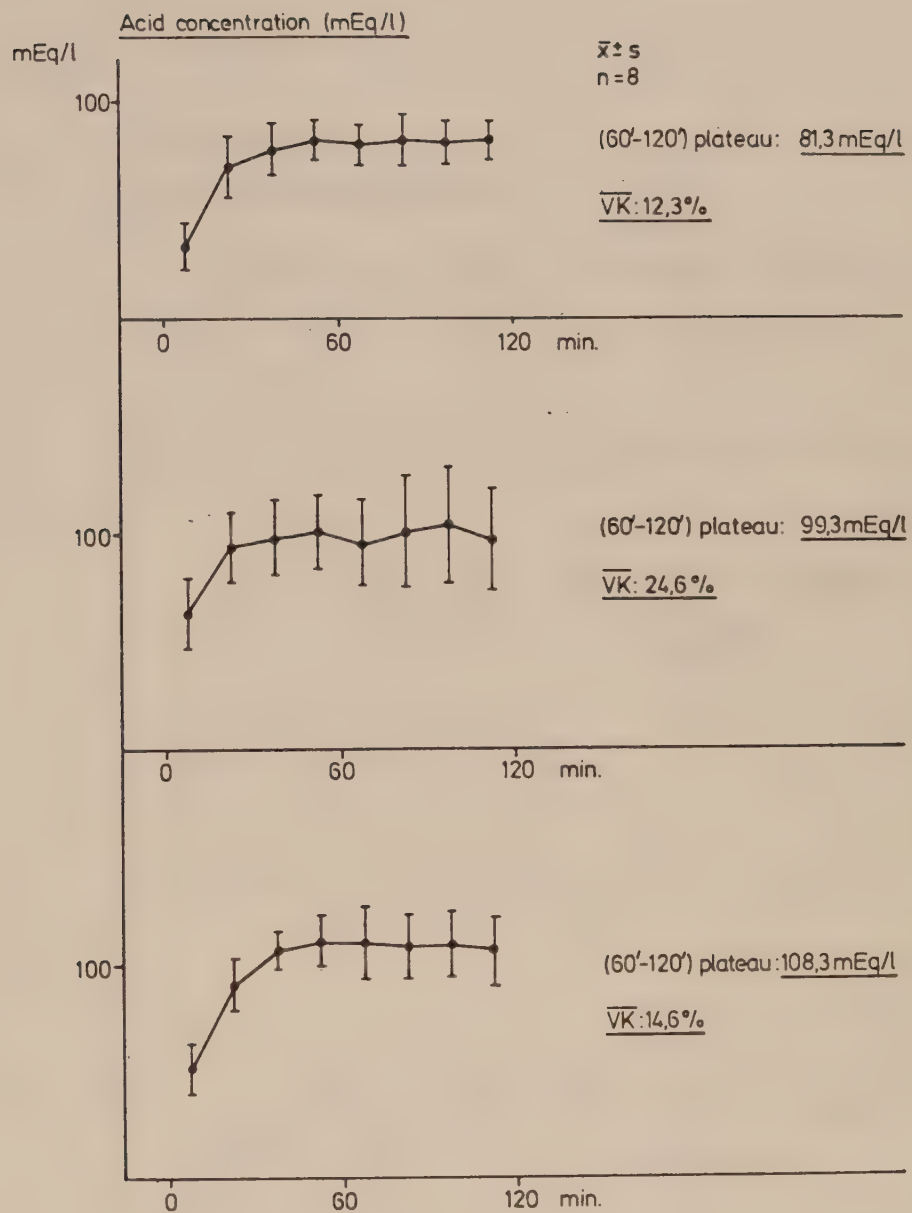


Abb. 52: H^+ -Konzentration nach Stimulation mit Pentagastrin
(0,15 ug/kg/h) (Mittelwerte bei 3 Probanden aus
jeweils 8 Untersuchungen.

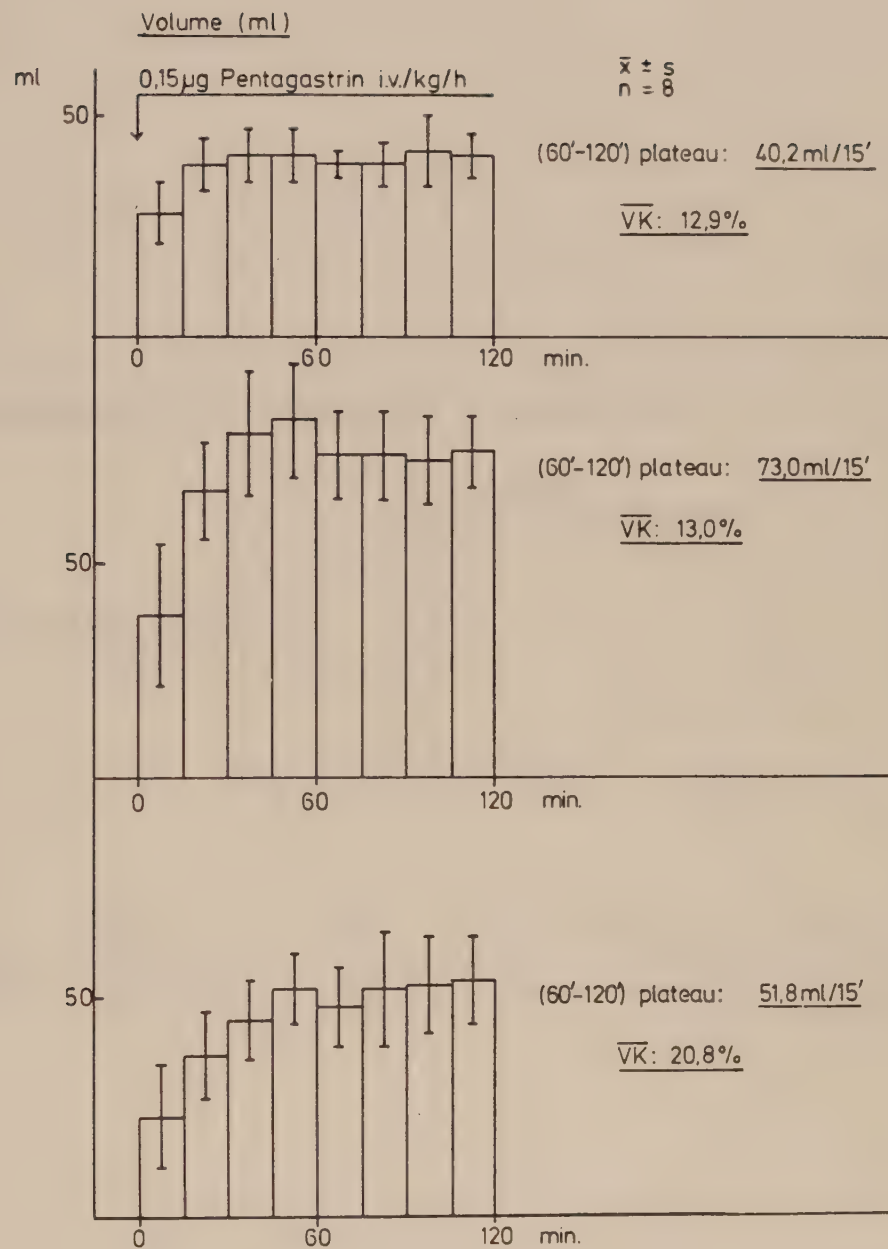


Abb. 53: Sekretionsvolumen nach Stimulation mit Pentagastrin (0,15 µg/kg/h) (Mittelwerte bei 3 Probanden nach jeweils 8 Untersuchungen).

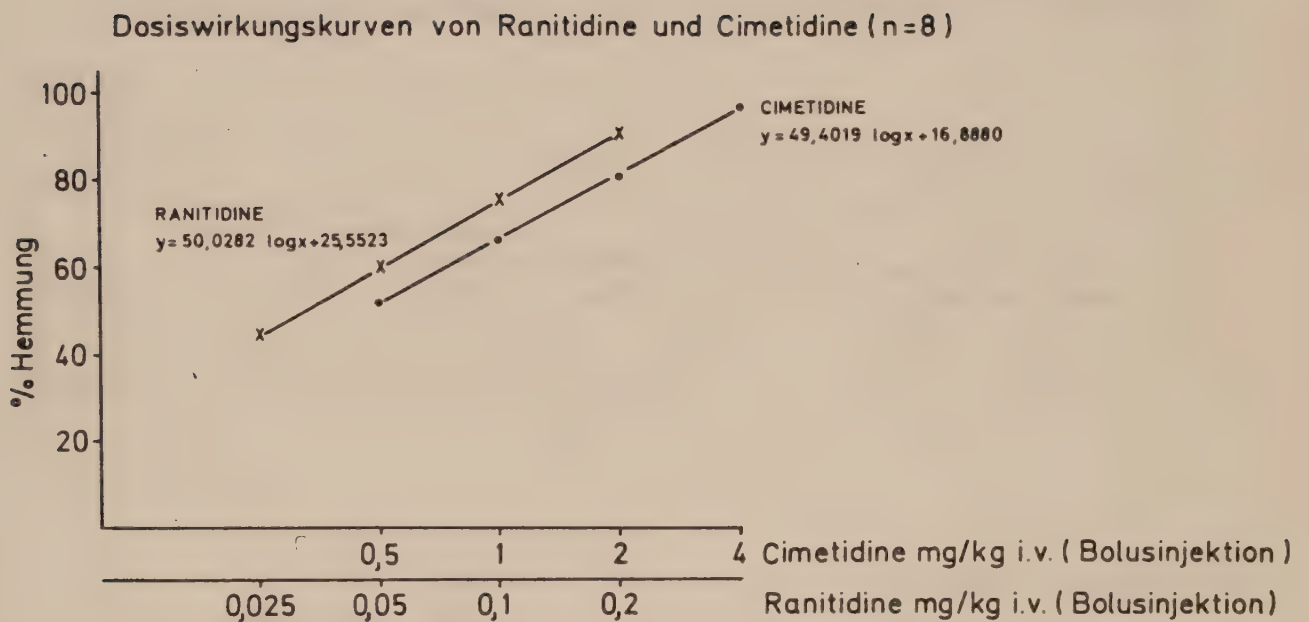


Abb. 54: Dosis-Wirkungskurven von Ranitidin und Cimetidin nach Pentagastrin-Stimulation (0,15 ug/kg/h). Bezugspunkt ist die kumulative Säuresekretion der ersten 60 Minuten nach Bolusgabe (n = 8).

Dosiswirkungskurve von Ranitidine und Cimetidine (n=8)
Bezugspunkt: Kumulative Säuresekretion der ersten 60' nach Bolus

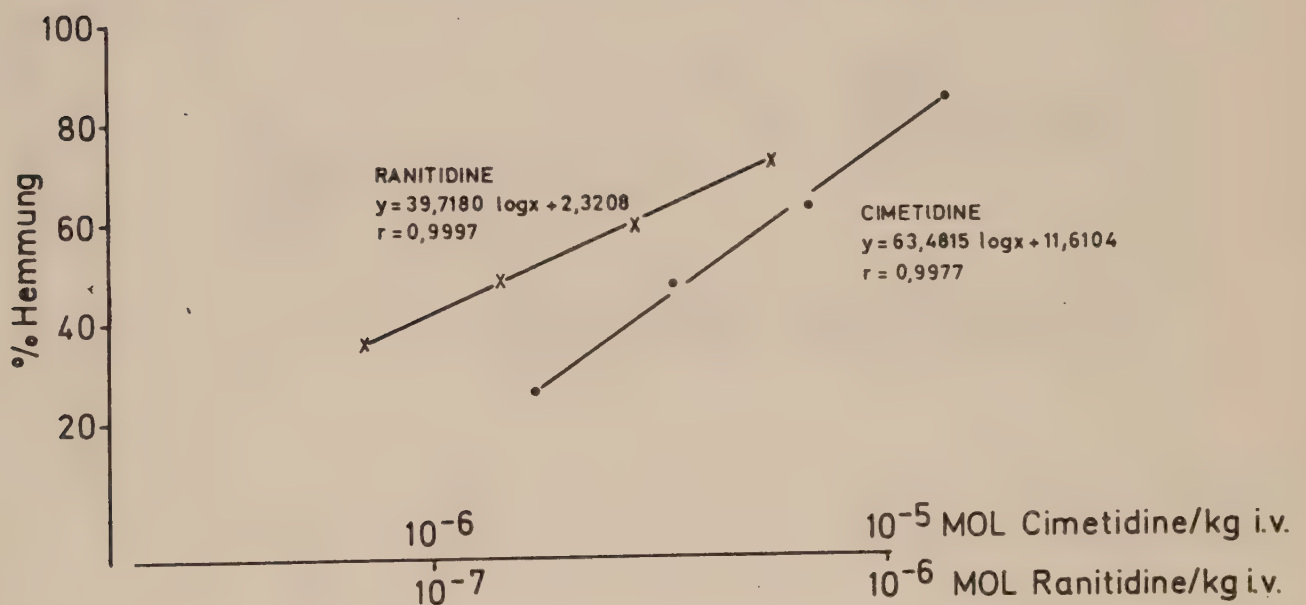


Abb. 55: Dosis-Wirkungskurven von Ranitidin und Cimetidin nach Pentagastrin-Stimulation (0,15 ug/kg/h). Darstellung auf molarer Basis (n = 8).

Dosiswirkungskurven von Ranitidine und Cimetidine (n = 8)

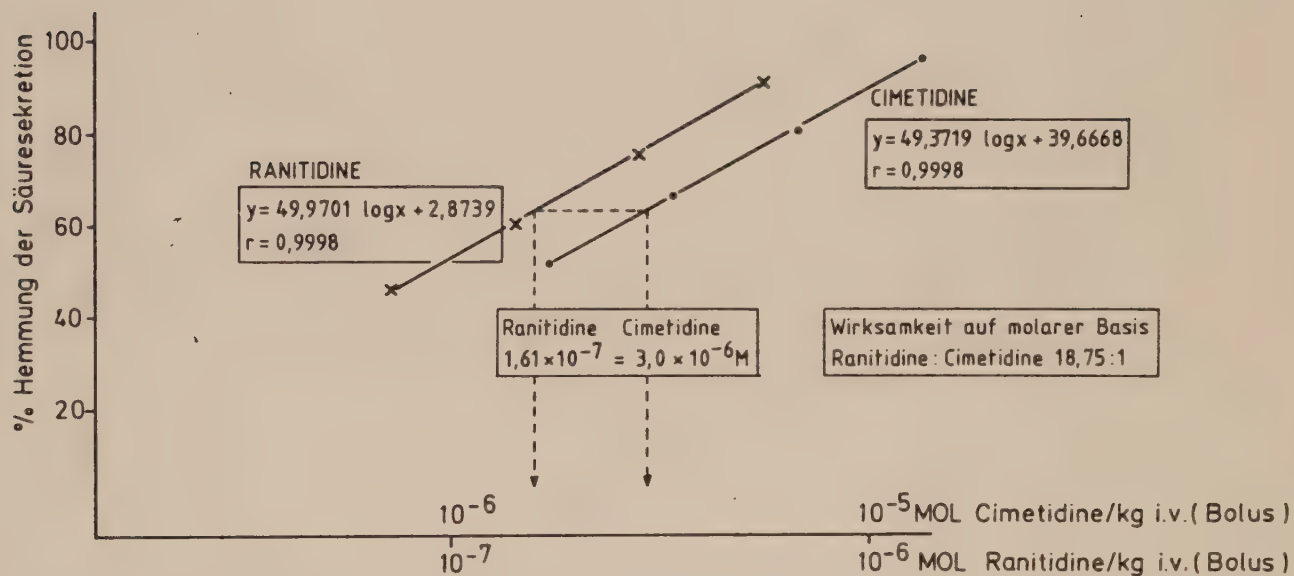


Abb. 56: Dosis-Wirkungskurven von Ranitidin und Cimetidin.
 Gestrichelte Linie: erforderliche Dosierung zur Erreichung einer Hemmung von 63 %
 (n = 8).

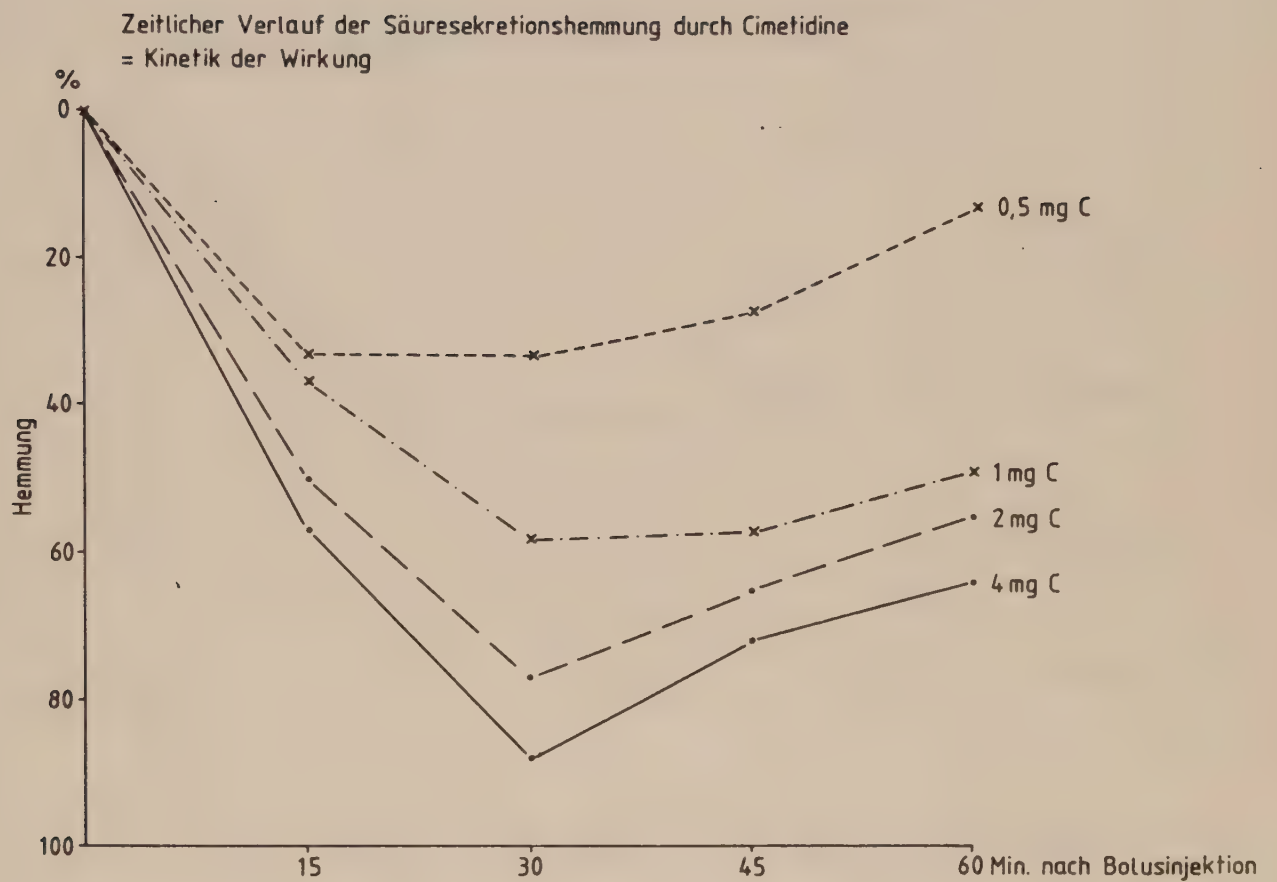


Abb. 57: Wirkungskinetik von Cimetidin nach Pentagastrin-Stimulation ($0,15 \mu\text{g/kg/h}$), dargestellt am zeitlichen Verlauf der Sekretionshemmung ($n = 8$).

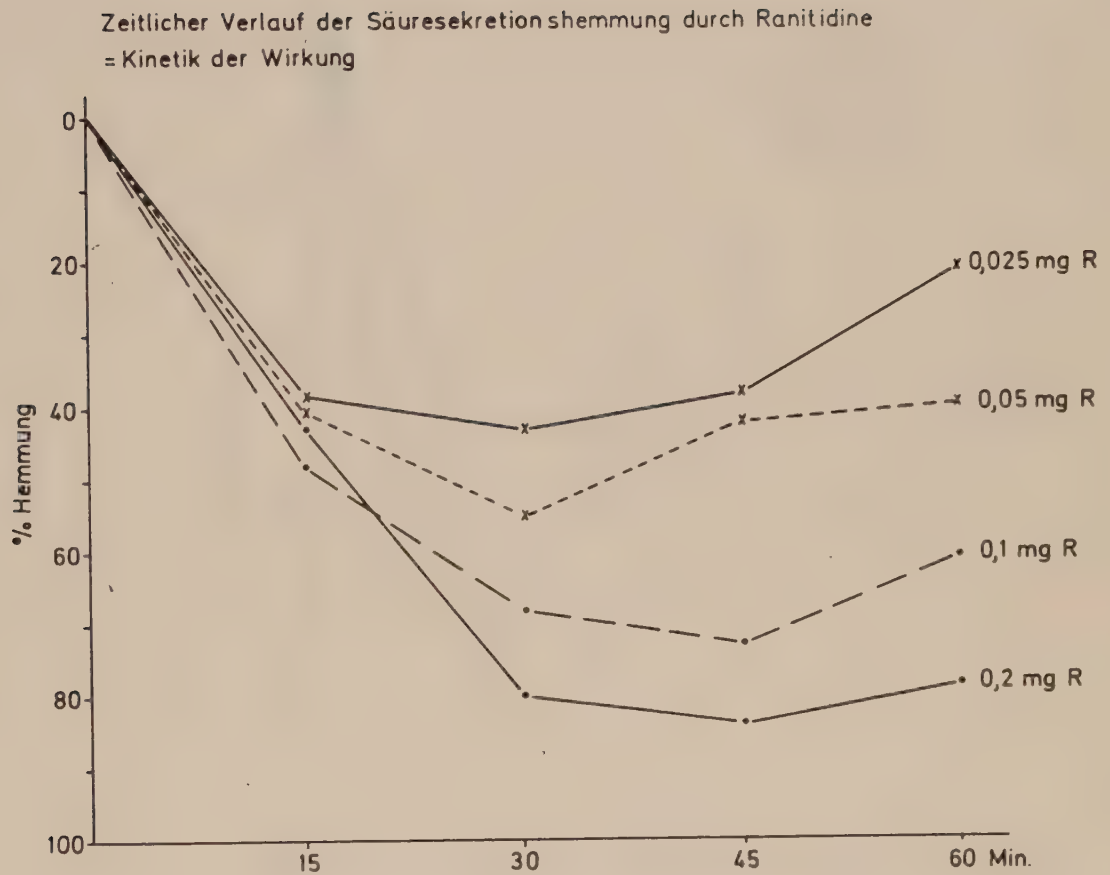


Abb. 58: Wirkungskinetik von Ranitidin nach Pentagastrin-Stimulation (0,15 $\mu\text{g/kg/h}$), dargestellt am zeitlichen Verlauf der Sekretionshemmung ($n = 8$).

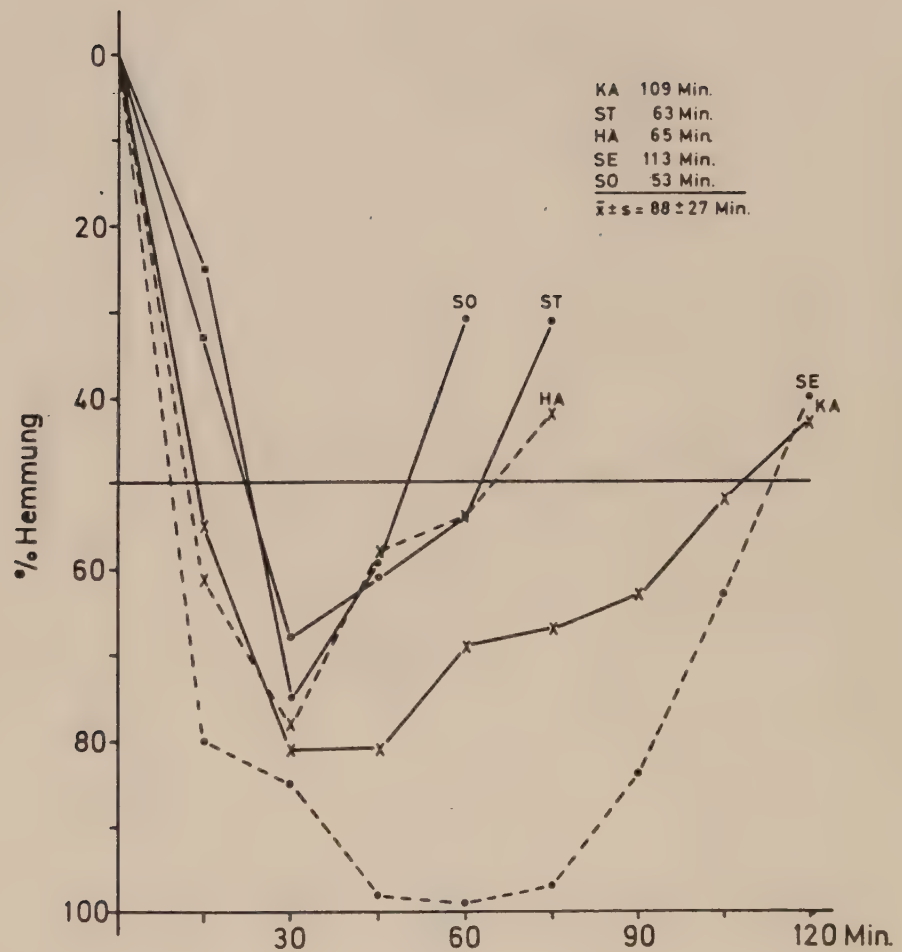


Abb. 59: Zeitdauer einer $>50\%$ igen Hemmung der H^+ -Sekretion nach Beginn einer Pentagastrin-Stimulation ($0,15 \text{ ug/kg/h}$) nach Gabe von $2,0 \text{ mg}$ Cimetidin ($n = 5$).

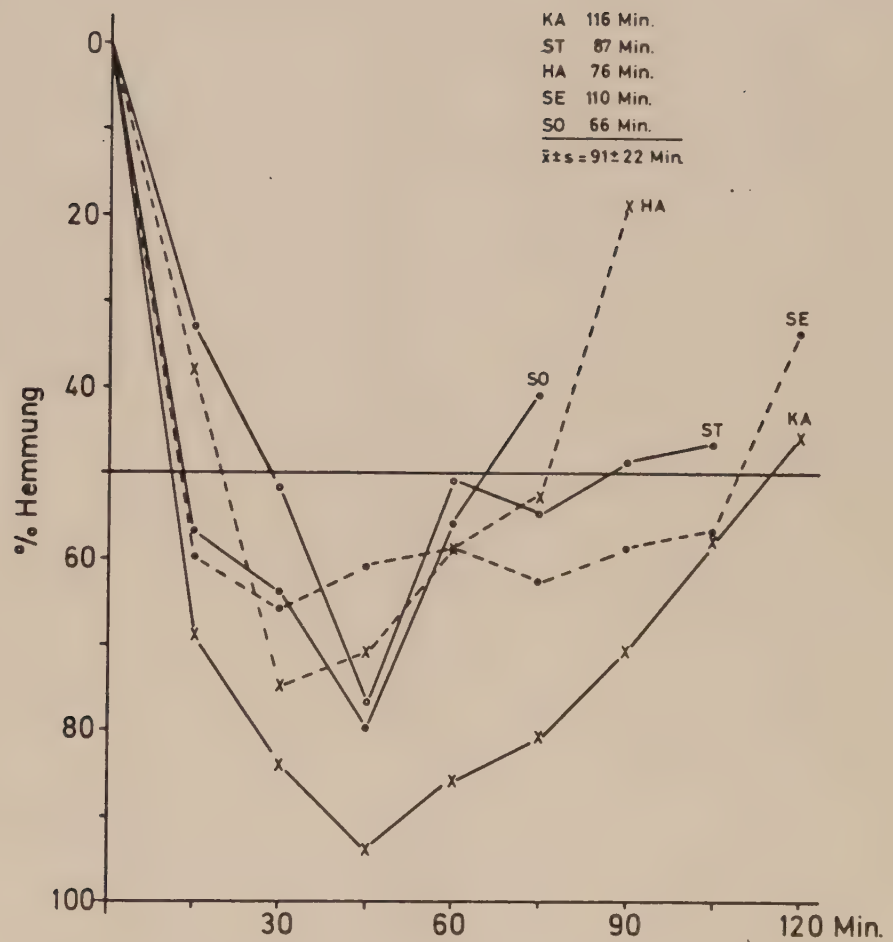


Abb. 60: Zeitdauer einer >50 %igen Hemmung der H^+ -Sekretion nach Beginn einer Pentagastrin-Stimulation ($0,15 \text{ ug/kg/h}$) nach Gabe von $0,1 \text{ mg}$ Ranitidin ($n = 5$).

Cimetidin mg/kg	% Hemmung	Ranitidin mg/kg	% Hemmung
0,5	52	0,025	44
1,0	66	0,050	60
2,0	80	0,100	71
4,0	97	0,200	81

Tab. 14: Sekretionshemmung in % der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion nach Cimetidin und Ranitidin (n = 8).

3.5.2. Postprandiale und nächtliche Säuresekretion nach Peptone-Stimulation unter Ranitidin, Pirenzepin und Ranitidin plus Pirenzepin

Sowohl die im Normbereich liegende H^+ -Sekretion als auch die bei einem Teil der Patienten bestehende erhöhte Sekretion wird tagsüber zumindest teilweise durch Nahrungsbestandteile abgepuffert. Bereits 1933 konnten HENNING und später DRAGSTEDT auch während der Nacht erhöhte Sekretionswerte bei Patienten mit Ulcus duodeni im Vergleich zu Normalpersonen nachweisen (Henning, 1933, Dragstedt, 1942). Die nächtliche H^+ -Sekretion wird nicht durch Nahrungsbestandteile abgepuffert. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um LEVIN konnten zeigen, daß die nächtliche Säuresekretion sowohl bei Normalpersonen als auch Ulkuspatienten unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme erhalten bleibt (Levin, 1950). Unter Ruhebedingungen zeigt die Nachtsekretion erhebliche, periodische Variabilität (Levin, 1948a + b). Die Variabilität ist vergleichbar der mit den üblichen Sekretionsanalysen erfaßten Basalsekretion (Literatur siehe Baron, 1978). Untersuchungen zur postprandialen nächtlichen Säuresekretion liegen bisher für Ranitidin, Pirenzepin und Ranitidin plus Pirenzepin nicht vor. Die folgenden Untersuchungen dienten daher zur Erfassung

- a) der nächtlichen postprandialen (Peptone-stimulierten) H^+ -Sekretion
- b) der medikamentösen Beeinflussung der postprandialen Sekretionsphase und
- c) der medikamentösen Beeinflussung der gesamten nächtlichen Säuresekretion.

Dabei wurde die Wirkung der Einzelpräparate miteinander verglichen und die Frage der Wirkungssteigerung bei kombinierter Medikamentengabe geprüft.

3.5.2.1. Methodik

Sechs Patienten mit einer chronischen peptischen Ulkuskrankheit und eine Patientin mit gesichertem Zollinger-Ellison-Syndrom wurden untersucht. Es wurden nur solche Ulkuspatienten in die Studie aufgenommen, deren Basalsekretion über $5,0 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ lag. Gleichzeitig wurde bei allen Probanden die Gipfelsekretion mit $6 \text{ ug Pentagastrin/kg s.c.}$ bestimmt. An den Untersuchungstagen erhielten die Patienten ein normales Frühstück und statt des Mittagessens eine Fleischbrühe. Alle sekretionshemmenden Pharmaka wurden 3 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt, Antazida 24 Stunden vorher. 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn erhielten die Patienten unter Röntgenkontrolle eine Magensonde, die in das Antrum eingelegt wurde. Zur Flüssigkeitssubstitution und Blutentnahme wurde am Unterarm ein venöser Zugang (Braunüle V^R Viggo Ø 1,4, Firma Braun Melsungen AG, Melsungen) gelegt. Als Infusionslösungen wurden 0,9 %iges Kochsalz oder eine blutisotonische Elektrolytlösung der Krankenhausapotheke (Sterisal) gegeben. Um 18 Uhr erhielten die Patienten 200 ml einer 10 %igen Peptone-Lösung über die Magensonde. Die Medikamente wurden mittels Mörser zerkleinert und zusammen mit der Peptone-Lösung in einer wässrigen Aufschwemmung zugeführt. Nach der Placebo-Medikation erhielten die Patienten am 2. Abend 150 mg Ranitidin. Die Untersuchungen zur Pirenzepin-Wirkung erfolgten nach 3-tägiger Vorbehandlung mit $2 \times 50 \text{ mg Pirenzepin}$, da die akute Medikamentengabe im Vergleich zur Dauermedikation eine geringere Wirksamkeit zeigt (siehe auch 4.4.1.). Eine Stunde nach Gabe der Peptone-Lösung und der Medikamente wurde der Mageninhalt abgesaugt, gesammelt und titriert. Die weitere Sekretsammlung erfolgte quantitativ in 15-Minuten-Fractionen bis 7 Uhr am Morgen des folgenden Tages.

Ergebnisse:

Die Basalsekretion der 6 Patienten mit Ulkuskrankheit betrug im Mittel $\bar{x} = 8,3 \text{ mmol H}^+/\text{h}$, die Gipfelsekretion

nach Pentagastrin im Mittel $\bar{x} = 58,5 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Alle Patienten wiesen somit definitionsgemäß eine Hypersekretion auf. In der zweiten Stunde postprandial betrug die H^+ -Sekretion $\bar{x} = 22,5 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ (= 38,5 % der PAO) und fiel dann kontinuierlich über $\bar{x} = 9,8 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ (= 16,8 %) und $\bar{x} = 9,1 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ (= 15,6 %) auf $\bar{x} = 5,7 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ in der 5. postprandialen Stunde ab. Die niedrigsten Werte wurden mit $\bar{x} = 2,9 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ zwischen 4 Uhr und 5 Uhr morgens gemessen. Während in Einzelfällen kurzfristige Passagen mit neutralem pH auftraten, zeigte das Gesamtkollektiv ab Mitternacht eine mittlere "basale nächtliche Säuresekretion" von $\bar{x} = 4,0 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ (Abb. 61).

Nach Gabe von 150 mg Ranitidin kam es zu einer raschen, ausgeprägten und langanhaltenden Sekretionshemmung. In der zweiten Stunde postprandial lag die H^+ -Sekretion mit $\bar{x} = 9,8 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ deutlich unter den Werten der Placebo-Medikation. Setzt man die Placebo-Medikation = 100 %, so ergab sich eine Reduktion um 55,5 %. Bei einer Sekretion von $\bar{x} = 0,4 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ in der 3. Stunde betrug die Reduktion 96 %, in der 4. Stunde 97 % bei einer Sekretion von $\bar{x} = 0,3 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ und in der 5. Stunde war keine Säure nachweisbar. Der Zeitraum völliger Anazidität betrug für das Gesamtkollektiv 105 Minuten. Die Säuresekretion wurde über die gesamte nächtliche Meßdauer um 77,7 % gehemmt mit einer mittleren Säuresekretion von $\bar{x} = 1,2 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ nach Mitternacht. Dabei wurde die Reduktion der H^+ -Sekretion sowohl über eine Volumenverminderung als auch über eine ausgeprägte Hemmung der H^+ -Konzentration erreicht (Abb. 62). Pirenzepin hemmt überwiegend über eine Volumenreduktion innerhalb der ersten 3 Stunden die postprandiale Peptone-stimulierte Säuresekretion. In der 2. Stunde postprandial lag die H^+ -Sekretion mit $\bar{x} = 12,4 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ um 45 % niedriger als die Placebo-Sekretion, in der 3. Stunde mit $6,4 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ um 35 %, in der 4. Stunde mit $7,2 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ um 21 % und in der 5. Stunde mit $4,6 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ um 19 %. Ab 23 Uhr fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pirenzepin-Medikation und Placebo. Die Hemmung über die gesamte Nachtperiode betrug 28,5 %. Nach Mitternacht

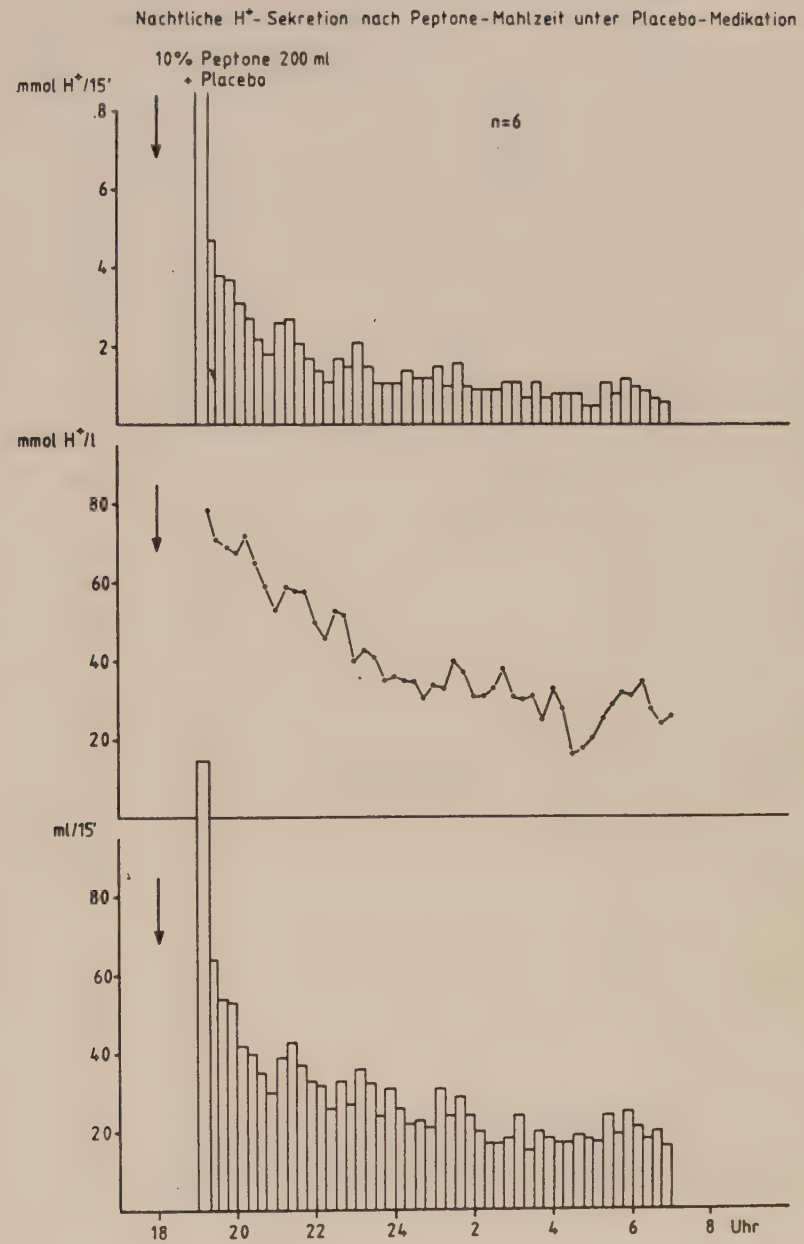


Abb. 61: Nächtliche H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit unter Placebo-Medikation.

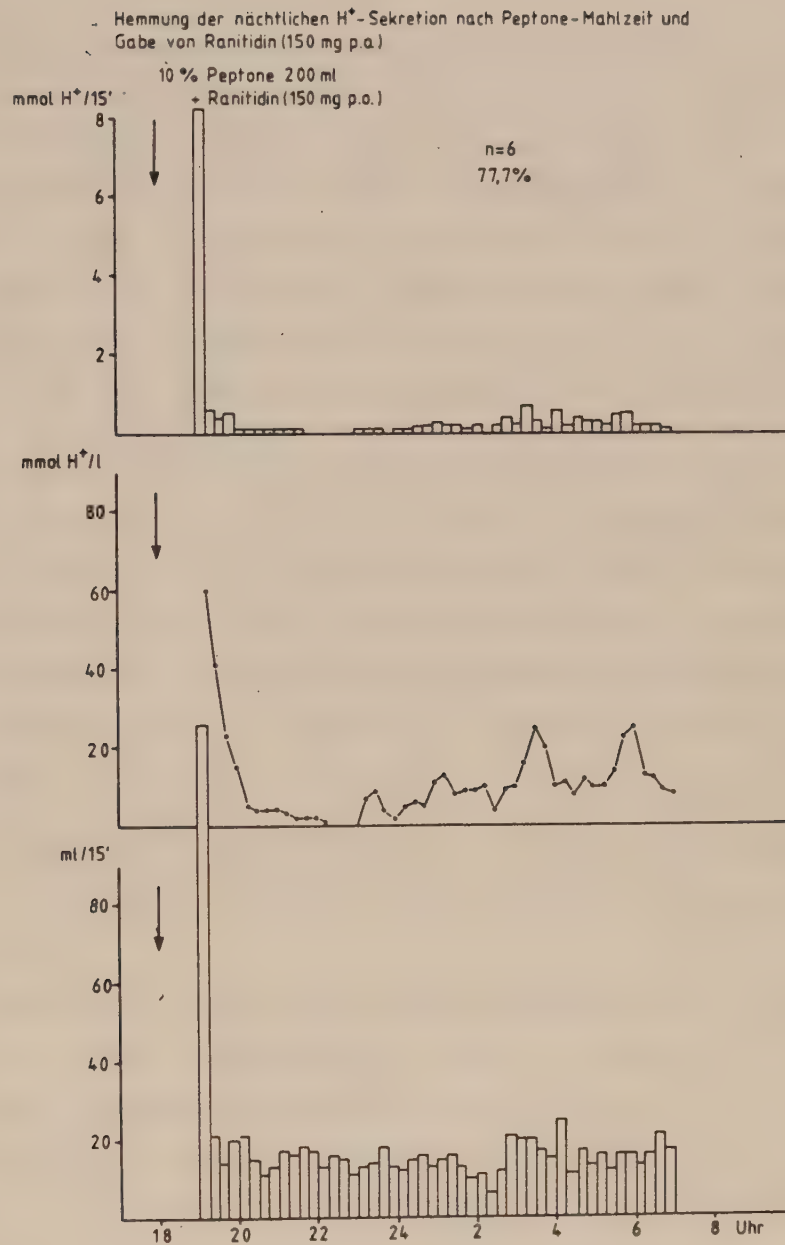


Abb. 62: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und Gabe von Ranitidin (150 mg).

lag die mittlere H^+ -Sekretion bei $\bar{x} = 3,2 \text{ mmol } H^+/h$ (Abb. 63).

Die Kombination von 150 mg Ranitidin plus 50 mg Pirenzepin führte im Vergleich zur alleinigen Ranitidin-Medikation zu einer weiteren, jedoch geringen Wirkungssteigerung. Die Angaben für die alleinige Ranitidin-Medikation stehen in Klammern. In der 2. Stunde postprandial lag die Sekretion bei $\bar{x} = 4,6 \text{ mmol } H^+/h$ ($\bar{x} = 9,8$), entsprechend einer Reduktion im Vergleich zur Placebo-Medikation von 80 % (55 %). In der 3. Stunde lag die Sekretion bei $\bar{x} = 0,4 \text{ mmol } H^+/h$ ($\bar{x} = 0,4$), entsprechend einer 96 %igen Reduktion. In der 4. Stunde (5. Stunde) war keine H^+ -Sekretion mehr nachweisbar. Die gesamte Säuresekretion wurde insgesamt über 270 (105) Minuten vollständig gehemmt, wobei 8 Stunden nach Medikamentengabe noch vollständige Anazidität bestand. Die Sekretionshemmung betrug über die gesamte Nachtperiode 88 % (77,7), die mittlere H^+ -Sekretion lag nach Mitternacht bei $0,7 \text{ mmol } H^+/h$ (1,2) (Abb. 64). Tabelle 15 zeigt die Hemmung der H^+ -Sekretion in % der Placebo-Medikation getrennt nach postprandialer Peptone-stimulierter Sekretion von 18 - 24 Uhr und "basaler nächtlicher Säuresekretion" von 0 - 7 Uhr.

Die Patientin mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom, deren BAO bei $17,9 \text{ mmol}$ und deren PAO bei $24,0 \text{ mmol } H^+/h$ bei Zustand nach Magenteilresektion nach Billroth II lag, zeigte während der Nacht unter Placebo-Medikation erwartungsgemäß das Bild der stimulierten Sekretion mit einer mittleren H^+ -Sekretion/h von $\bar{x} = 14,6 \text{ mmol } H^+/h$ (Abb. 65).

Nach 150 mg Ranitidin wurde die H^+ -Sekretion um 87,6 % gehemmt, die durchschnittliche H^+ -Sekretion/h lag in der ersten Nachthälfte bei $\bar{x} = 0,2 \text{ mmol } H^+/h$ in der zweiten Nachthälfte bei $\bar{x} = 3,5 \text{ mmol } H^+/h$ (Abb. 66). Nach Vorbehandlung mit 2 x 50 mg Pirenzepin/die wurde die Säuresekretion um 34,9 % gehemmt, die mittlere H^+ -Sekretion/h lag bei $\bar{x} = 9,6 \text{ mmol } H^+/h$, wobei in der ersten Hälfte $\bar{x} = 7,4 \text{ mmol } H^+/h$ und in der zweiten Nachthälfte $\bar{x} = 11,2 \text{ mmol } H^+/h$ gemessen wurden (Abb. 67). Die kombinierte Gabe von 150 mg Ranitidin und 50 mg Pirenzepin führte zu keiner

Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und
Gabe von Pirenzepin (2×50 mg/die p.o.)

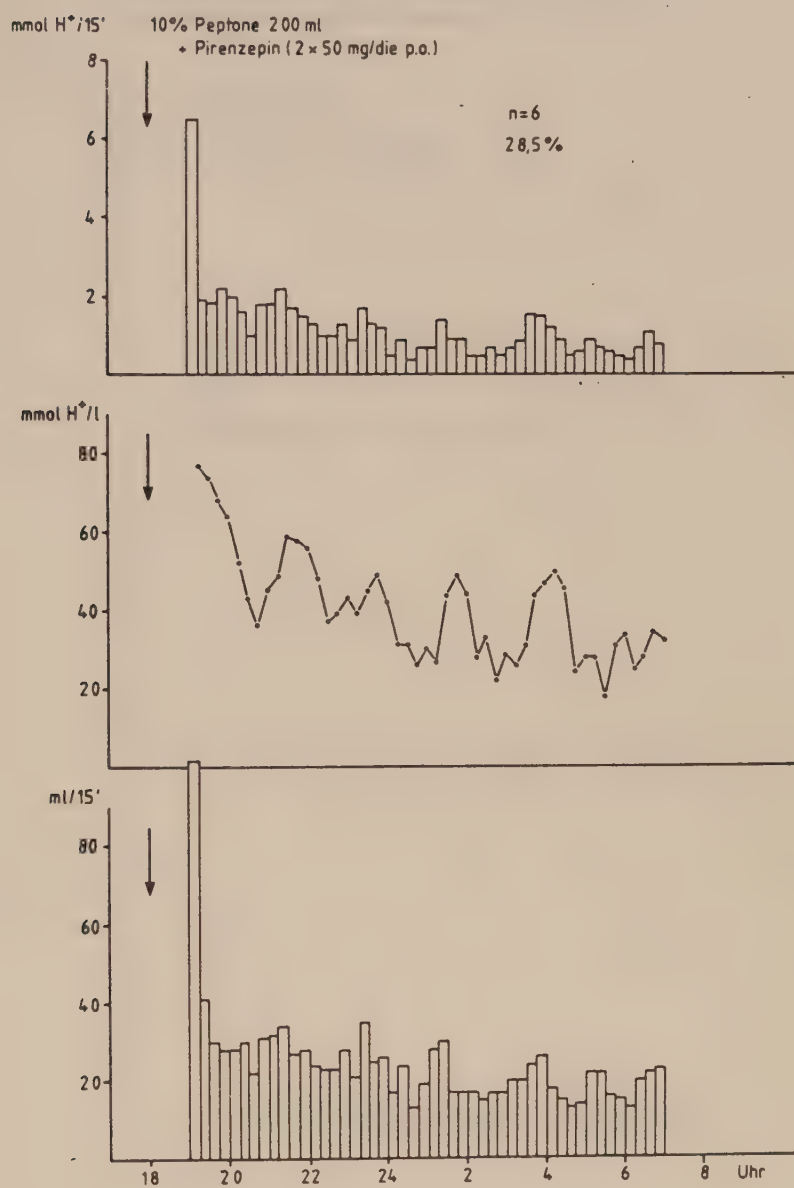


Abb. 63: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach
Peptone-Mahlzeit und Gabe von Pirenzepin
(2×50 mg/die).

Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und
Gabe von Ranitidin (150 mg p.o.) + Pirenzepin (2 x 50 mg/die p.o.)

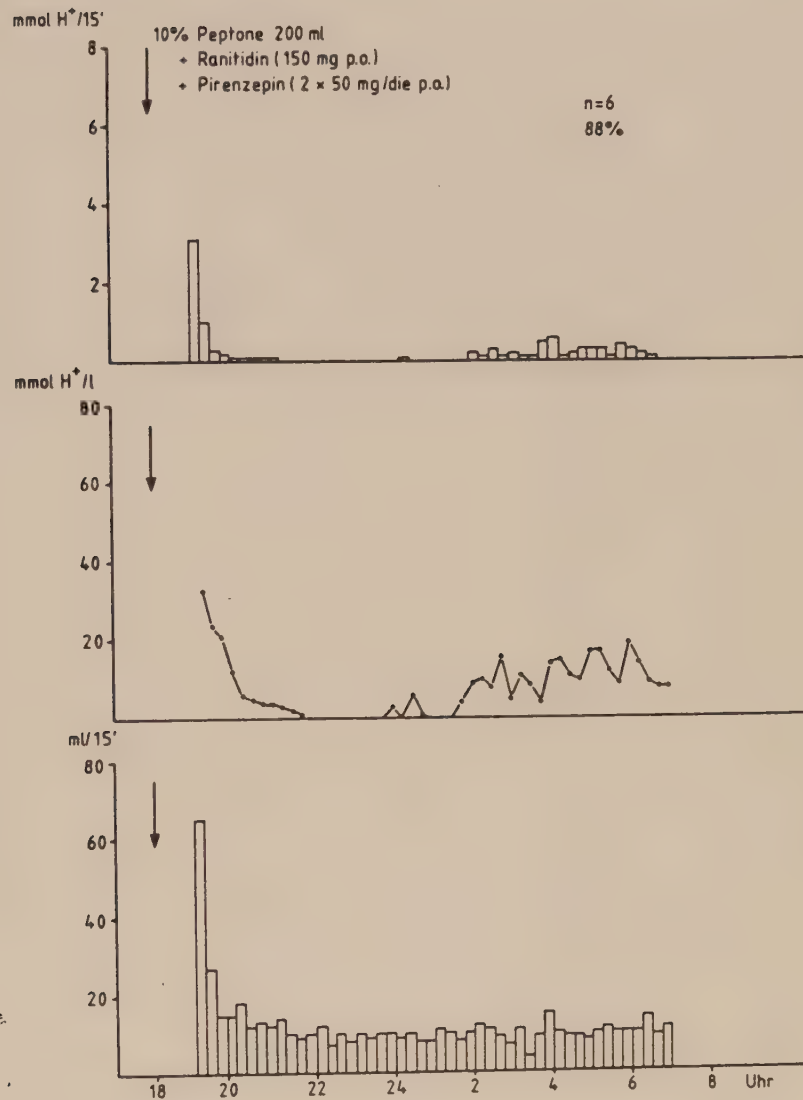


Abb. 64: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach
Peptone-Mahlzeit und Gabe von Ranitidin (150 mg)
plus Pirenzepin (2 x 50 mg/die).

	18 - 24 Uhr	0 - 7 Uhr
Pirenzepin (2 x 50 mg/die)	32,5 %	20,8 %
Ranitidin (150 mg)	79,6 %	74,6 %
Ranitidin (150 mg) plus Pirenzepin (2 x 50 mg/die)	90,4 %	83,6 %

Tab. 15: Hemmung der H^+ -Sekretion in % der Placebo-Medikation.

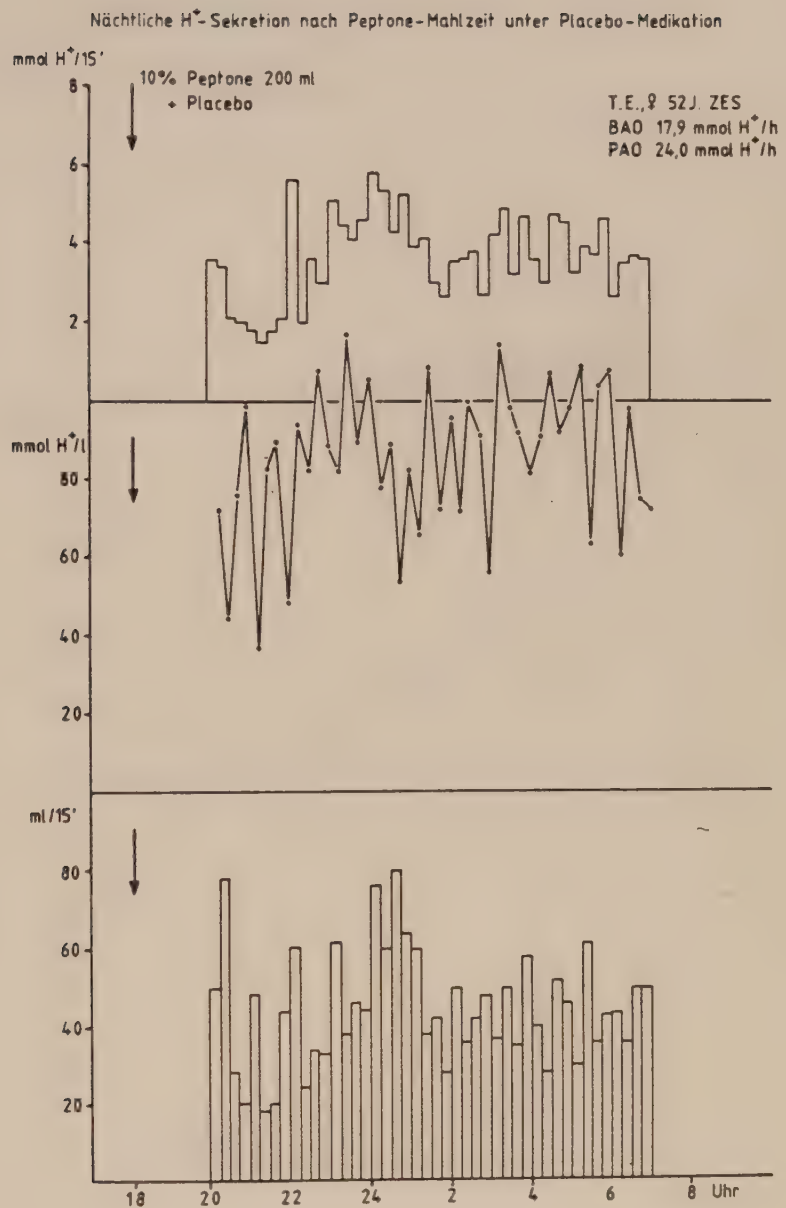


Abb. 65: Nächtliche H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit unter Placebo-Medikation bei Zollinger-Ellison-Syndrom.

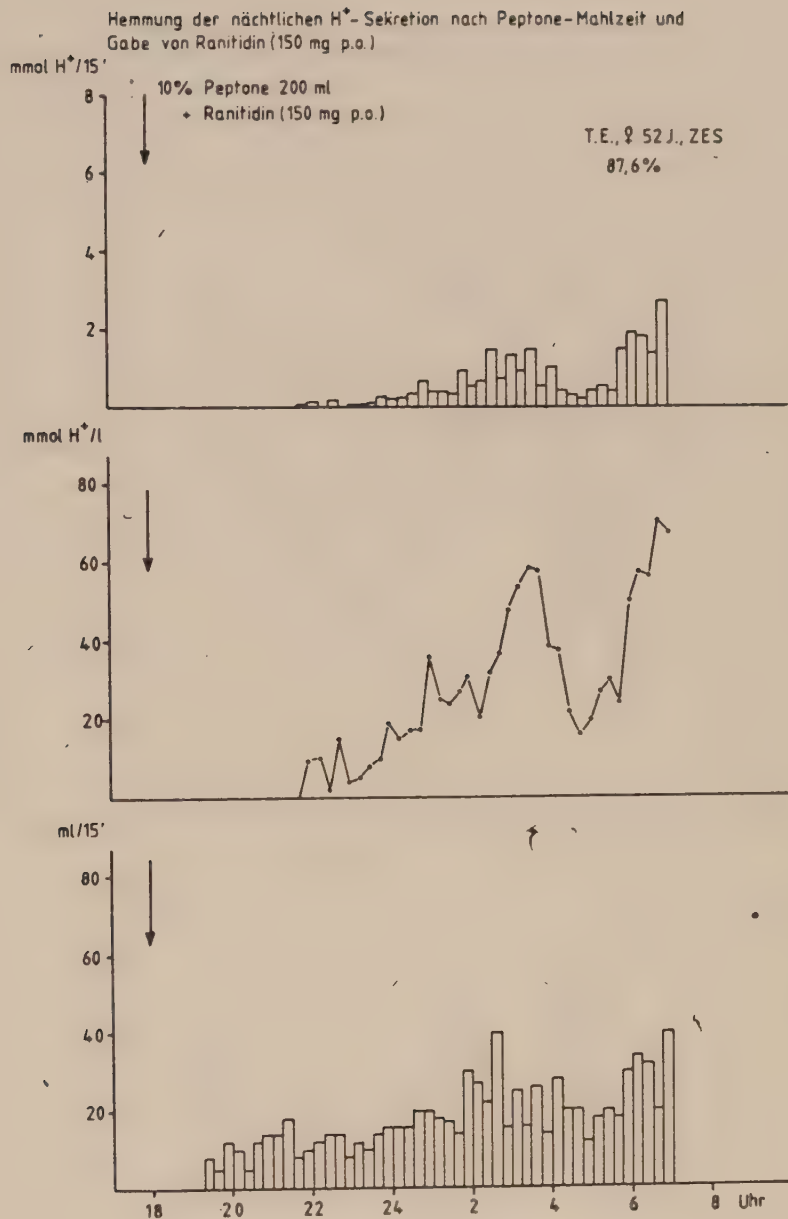


Abb. 66: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und Gabe von Ranitidin (150 mg) bei Zollinger-Ellison-Syndrom.

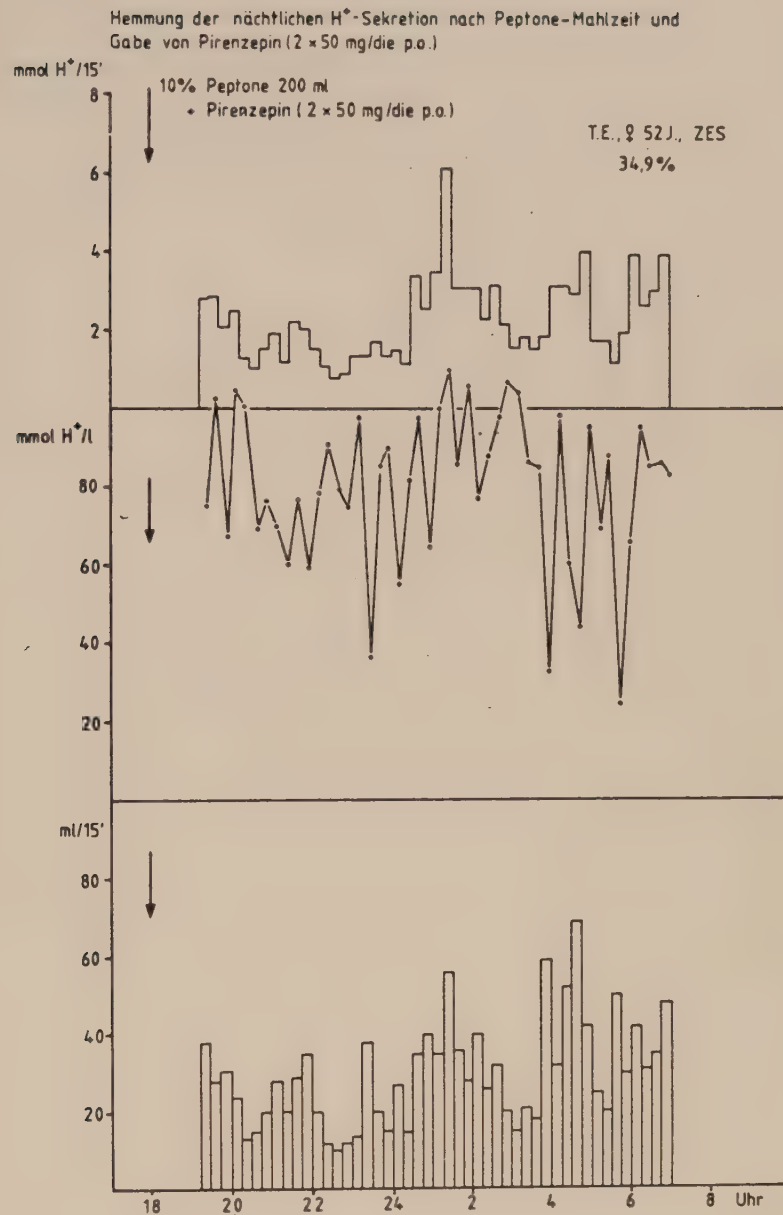


Abb. 67: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und Gabe von Pirenzepin (2×50 mg) bei Zollinger-Ellison-Syndrom.

Wirkungssteigerung. Die Sekretionshemmung betrug 81,5 %. Die durchschnittliche H^+ -Sekretion/h lag in der ersten Nachthälfte bei $\bar{x} = 0,28 \text{ mmol } H^+/h$, in der zweiten Nachthälfte bei $\bar{x} = 4,5 \text{ mmol } H^+/h$ (Abb. 68).

Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Peptone-Mahlzeit und
Gabe von Ranitidin (150 mg p.o.) + Pirenzepin (2 x 50 mg/die p.o.)

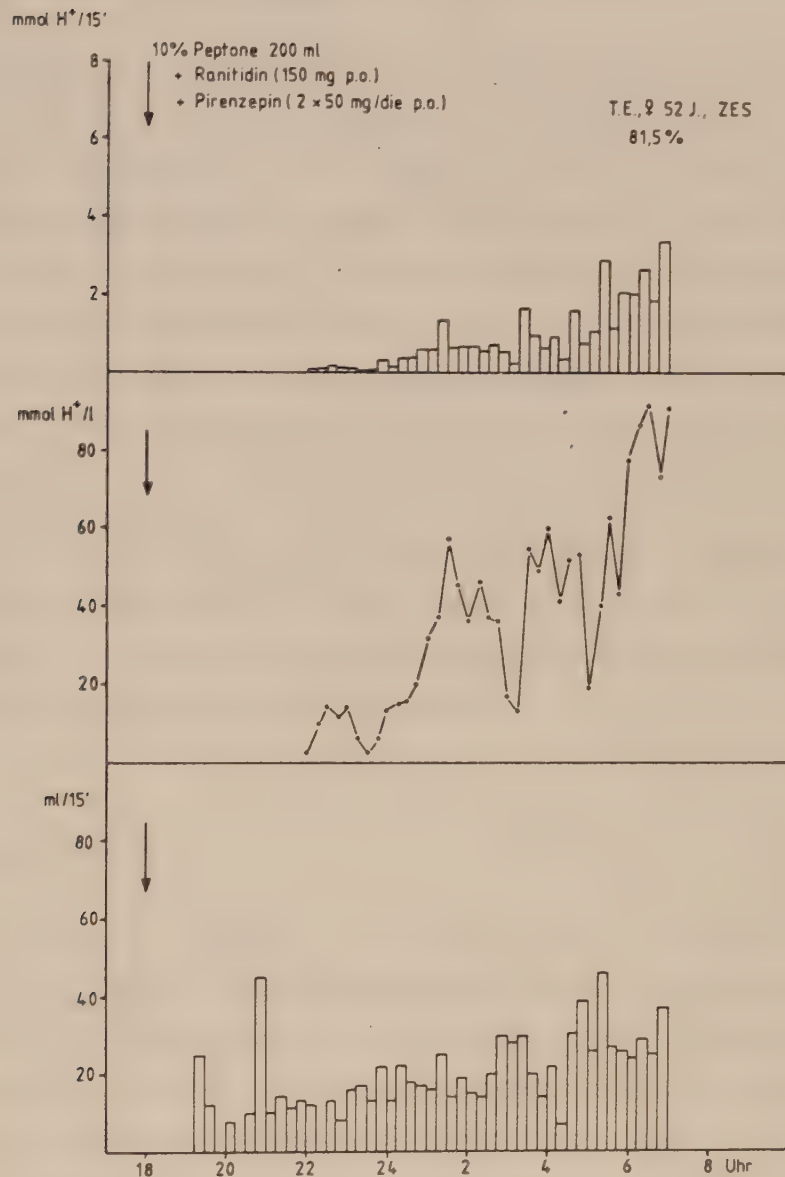


Abb. 68: Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach
Peptone-Mahlzeit und Gabe von Ranitidin (150 mg)
plus Pirenzepin (2 x 50 mg/die) bei Zollinger-
Ellison-Syndrom.

3.6. Untersuchungen zur H^+ -Sekretion unter kombinierter Medikation mit einem H_2 -Rezeptor-Antagonisten und einem Anticholinergicum

Untersuchungen an isolierten Belegzellen machen spezifische Rezeptoren für Histamin, Acetylcholin und möglicherweise auch Gastrin wahrscheinlich, wobei potenzierende Interaktionen gezeigt werden konnten (Berglindh, 1977, Soll, 1978 a-c, Soll, 1980 a+b). Durch Kombination des Anticholinergicums Methanthelinbromid mit dem Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin konnte sowohl unter basalen als auch stimulierten Bedingungen eine deutliche Wirkungssteigerung erreicht werden (siehe dazu auch 4.3.). In den folgenden Untersuchungen wird die Wirkung der Kombinationstherapie mit Pirenzepin systematisch unter stimulierten Sekretionsverhältnissen untersucht (siehe dazu auch 4.5.2., nächtliche H^+ -Sekretion), wobei Fragen der Wirkungsdauer und des Wirkungsmechanismus geprüft werden.

3.6.1. Methodik

Die Untersuchungen wurden an Ulkuspatienten unter stimulierten Bedingungen an verschiedenen Tagen durchgeführt, wobei neben der Pentagastrin-Stimulation bei einem Teil der Untersuchungen auch eine Peptone-Stimulation angewandt wurde. Nach Bestimmung der Basalsekretion über 3 x 15 Minuten wurde die stimulierte Säuresekretion bis zur Erreichung eines Sekretionsplateaus über 60 Minuten gemessen (6 ug Pentagastrin/kg/h). Anschließend erhielten die Patienten die Medikation in wässriger Aufschwemmung über die liegende Sonde und wurden 60 Minuten in Rechtsseitenposition gelagert. Nach Verwerfen des Leersekretes wurde bei weiterlaufender Stimulation die Sekretion in 15-Minuten-Fraktionen bis zum Erreichen der Ausgangswerte bestimmt. Unter identischen Versuchsbedingungen erhielten die Patienten 200 mg Cimetidin, 25 mg Pirenzepin, 200 mg Cimetidin plus 25 mg Pirenzepin und 200 mg Cimetidin plus 50 mg Methanthelinbromid.

Ergebnisse:

Bei 5 Patienten mit chronischer Ulkuskrankheit wurde die Hemmwirkung einer Einzeldosis von 200 mg Cimetidin mit der Wirkung einer kombinierten Medikamentengabe von 200 mg Cimetidin plus 25 mg Pirenzepin auf die Pentagastrin-stimulierte H^+ -Sekretion verglichen. Während unter alleiniger Cimetidin-Gabe die Säure über 150 Minuten signifikant um 70 % gehemmt wurde, für den Zeitraum 60 - 150 Minuten betrug die H^+ -Sekretion 10,8 mmol gegenüber einer Gipfelsekretion von 36,0 mmol H^+ /90 min (Abb. 69), führte die kombinierte Medikamentengabe von 25 mg Pirenzepin plus 200 mg Cimetidin zu einer Verlängerung der signifikanten Hemmwirkung auf die stimulierte Sekretion um 90 Minuten. Bei einer Gipfelsekretion von 31,8 mmol H^+ /90 min (= 63,6 mmol H^+ /3 h) betrug die Gesamtsekretion für den Zeitraum 60 - 240 Minuten nach Medikamentengabe 18,0 mmol H^+ /3 d.h., die Sekretionshemmung betrug 72 %. Für den Zeitraum 60 - 150 Minuten lag die H^+ -Sekretion bei 5,1 mmol/90 min, entsprechend einer Sekretionshemmung von 84 % (Abb. 70). Bei 3 Patienten wurde die Wirkung einer Einzelgabe von 25 mg Pirenzepin bzw. 200 mg Cimetidin mit dem sekretionshemmenden Effekt einer kombinierten Gabe beider Präparate unter einer Dauerstimulation mit 6 µg Pentagastrin/kg/h verglichen. Die Gipfelsekretion betrug $\bar{x} = 21,4$ mmol H^+ /h. Nach Gabe von 25 mg Pirenzepin fiel die H^+ -Sekretion geringgradig um 36,5 % auf $\bar{x} = 13,6$ mmol H^+ /h ab (60 - 120 Minuten) (Abb. 71, linke Hälfte). 200 mg Cimetidin führten bei einer PAO von $\bar{x} = 21,1$ mmol H^+ /h zu einem Abfall der Säuresekretion um 88 %, entsprechend einer Sekretion von $\bar{x} = 4,7$ mmol H^+ /h für den Zeitraum 60 - 120 Minuten. Bis 180 Minuten nach Medikamentengabe lag die Sekretionshemmung bei 65 % (Gesamtsekretion 60 - 180 Minuten $\bar{x} = 14,7$ mmol H^+ /2 h) (Abb. 71, rechte Hälfte). Bei einer Gipfelsekretion von 21,3 mmol H^+ /h führte die Kombination von 25 mg Pirenzepin plus 200 mg Cimetidin zu einer Hemmung der stimulierten H^+ -Sekretion für den Zeitraum 60 - 120 Minuten nach Medikamentengabe um 93 %, die Säuresekretion

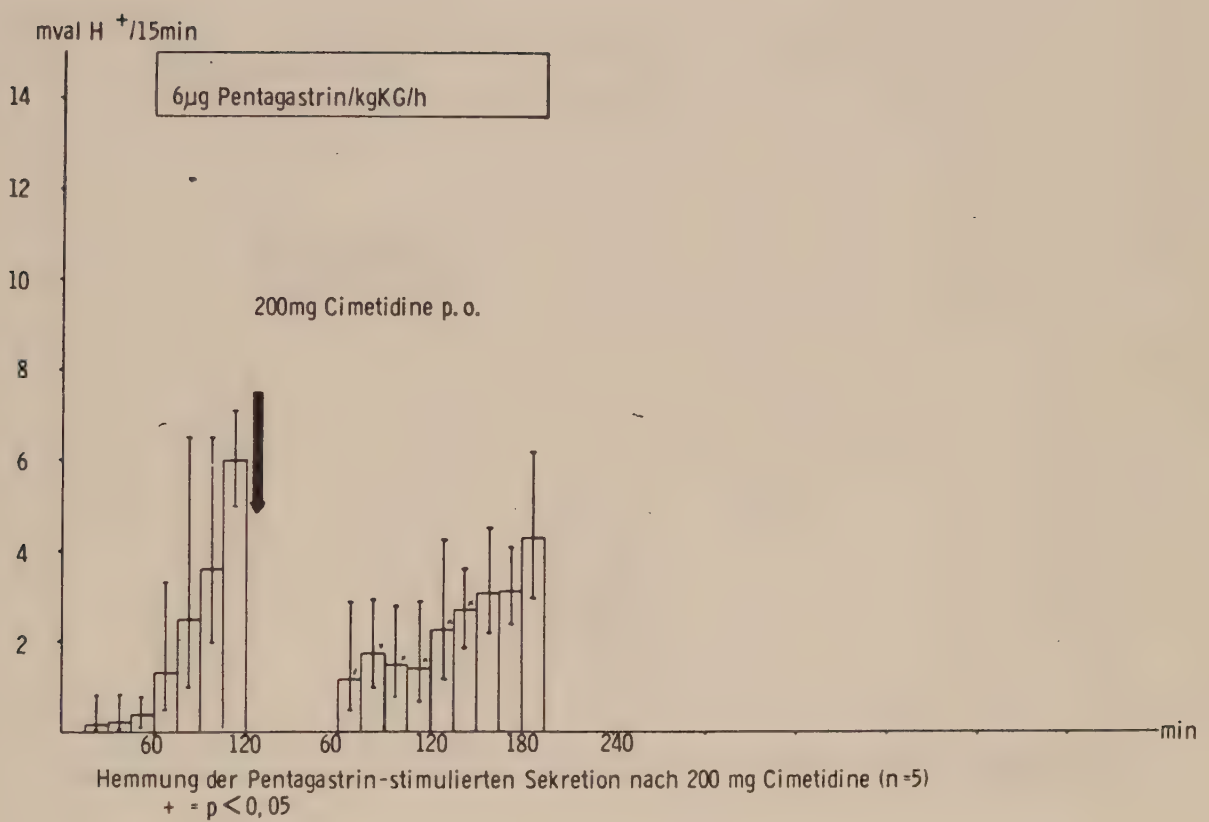


Abb. 69: Hemmung der H⁺-Sekretion unter Pentagastrin-Stimulation nach 200 mg Cimetidin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 5) + = p < 0,05.

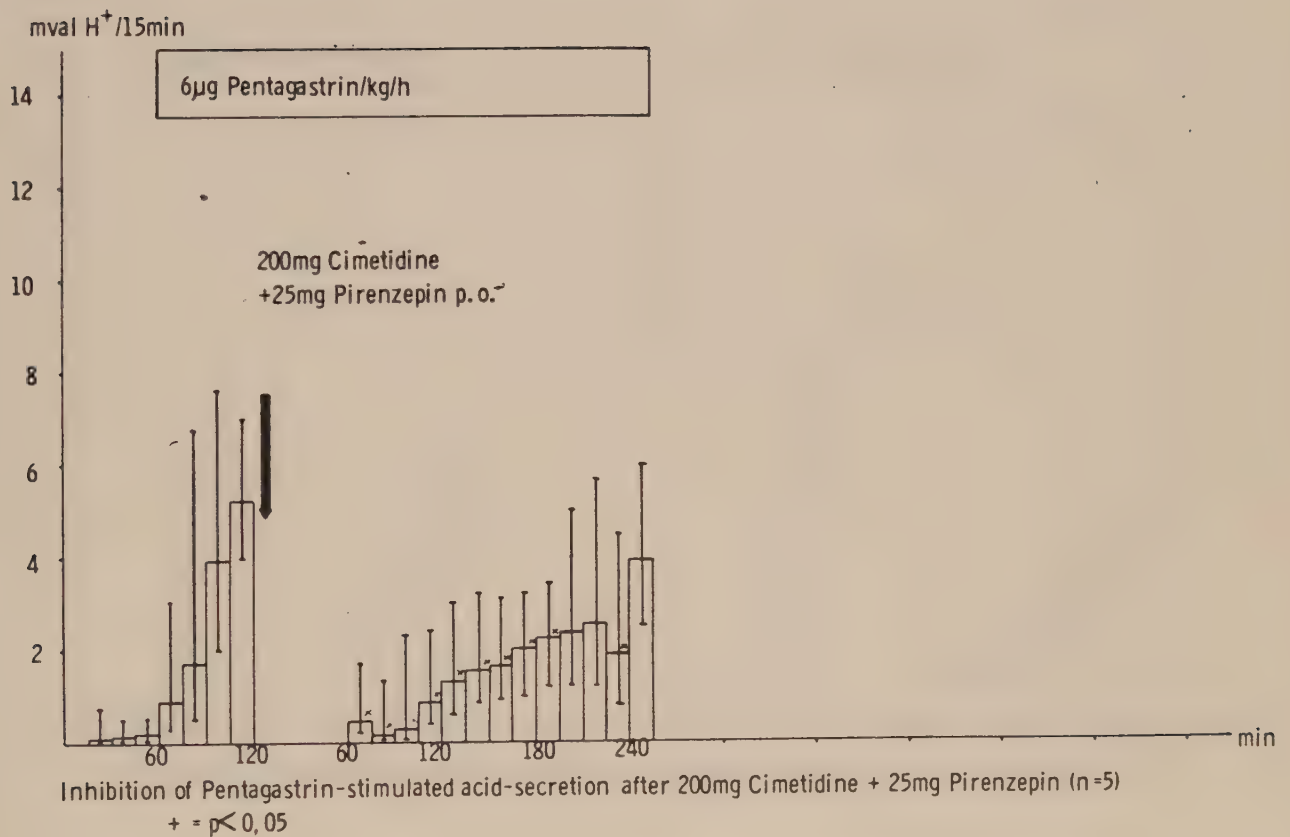


Abb. 70: Hemmung der H^+ -Sekretion unter Pentagastrin-Stimulation nach kombinierter Gabe von 200 mg Cimetidin plus 25 mg Pirenzepin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 5) + p = 0,05. Gleiche Patientengruppe wie Abbildung 69.

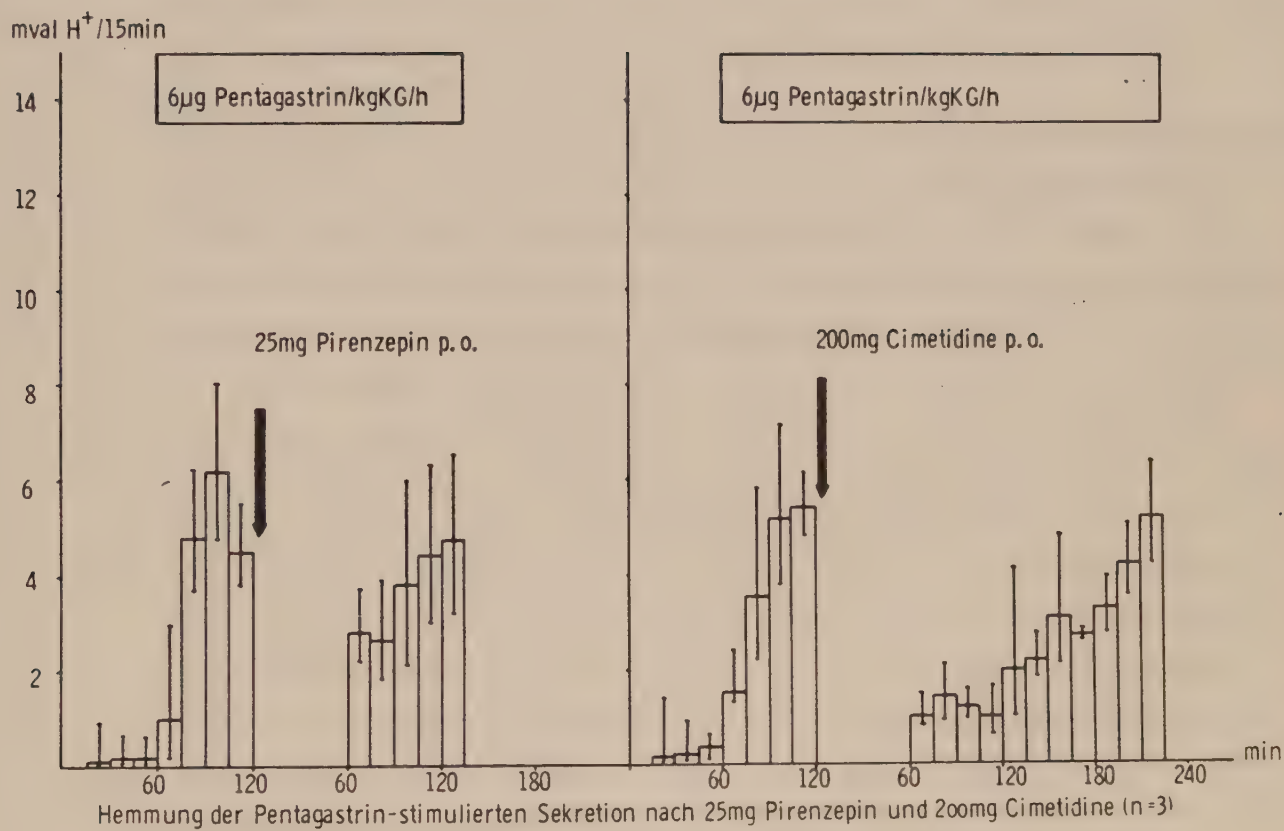


Abb. 71: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Sekretion nach 25 mg Pirenzepin (linke Bildhälfte) und 200 mg Cimetidin (rechte Bildhälfte) (n = 3).

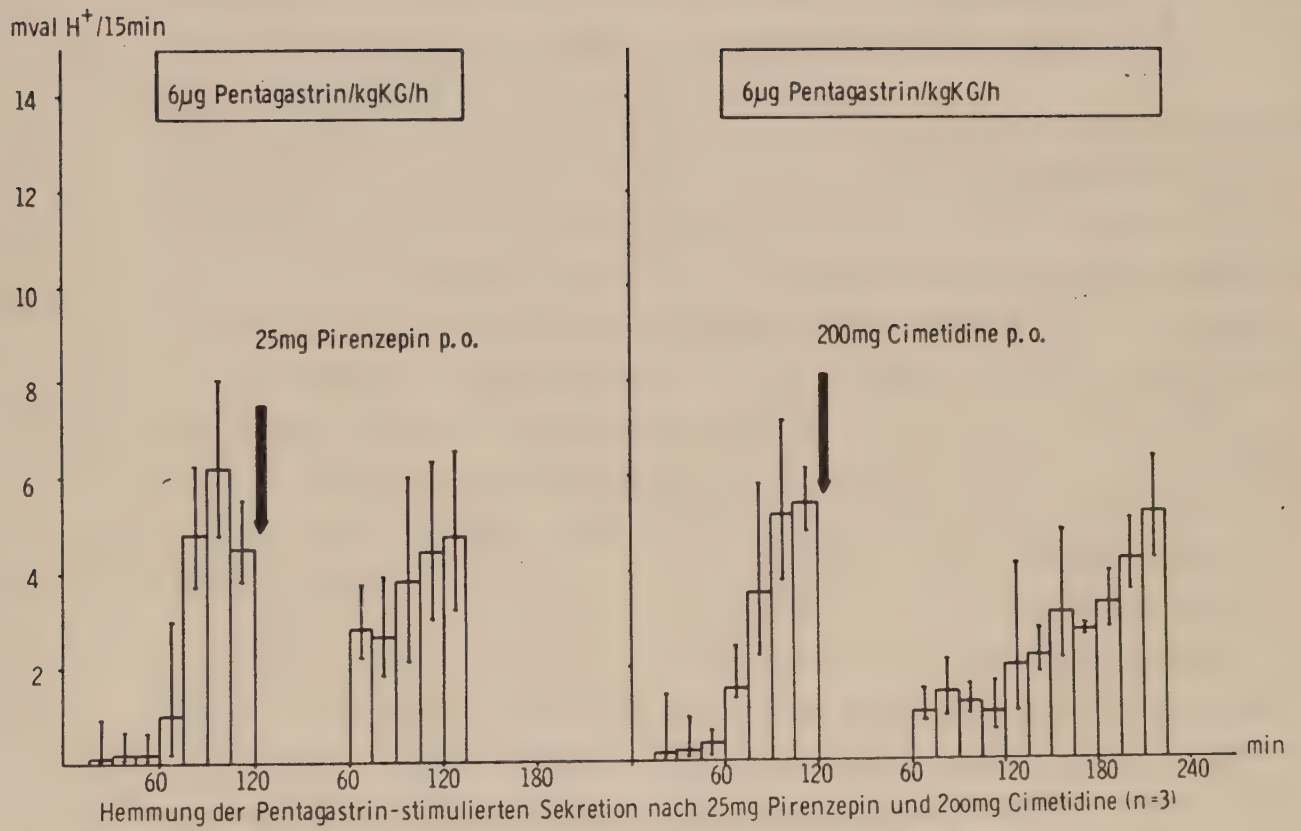


Abb. 71: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Sekretion nach 25 mg Pirenzepin (linke Bildhälfte) und 200 mg Cimetidin (rechte Bildhälfte) (n = 3).

lag bei $\bar{x} = 1,5 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Für die Zeit 120 - 180 Minuten betrug die Hemmwirkung noch 88 %, die Sekretion lag bei $\bar{x} = 4,8 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ und nach 180 - 240 Minuten fand sich noch eine Hemmung um 74 % bei einer Sekretion von $\bar{x} = 5,5 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ (Abb. 72). Nach 240 - 300 Minuten lag die Hemmwirkung immer noch bei 49 % ($\bar{x} = 10,8 \text{ mmol H}^+/\text{h}$). Vergleicht man den Zeitraum 120 - 180 Minuten bei alleiniger Cimetidingabe und nach Gabe der Medikamentenkombination, so findet sich für die Cimetidingabe eine Hemmung um 53 % ($\hat{=} 10,0 \text{ mmol H}^+/\text{h}$) während die Kombination noch 88 % ($\hat{=} 4,8 \text{ mmol H}^+/\text{h}$) erreicht.

Die gleiche Patientengruppe erhielt zusätzlich die Medikamentenkombination 200 mg Cimetidin plus 50 mg Methanthelinbromid. Bei einer Gipfelsekretion von $\bar{x} = 21,1 \text{ mmol H}^+/\text{h}$ wurde die Säuresekretion 60 - 120 Minuten nach Medikamentengabe um 95 % reduziert. Die Sekretion betrug $\bar{x} = 1,1 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Für den Zeitraum 120 - 180 Minuten lag die Hemmung bei 94 % mit einer H^+ -Sekretion von $\bar{x} = 1,3 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Nach 180 - 240 Minuten betrug die Hemmung 80 % bei $\bar{x} = 4,3 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Fünf Stunden nach Medikamentengabe war immer noch eine Hemmwirkung von 53 % nachweisbar. Die H^+ -Sekretion lag bei $10,0 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Vergleicht man die beiden Kombinationsgruppen, so zeigt sich sowohl für die einzelnen Sekretionsabschnitte als auch für die Gesamthemmung eine vergleichbare Wirksamkeit der Cimetidinmedikation in Kombination mit Pirenzepin oder Methanthelinbromid (Abb. 73).

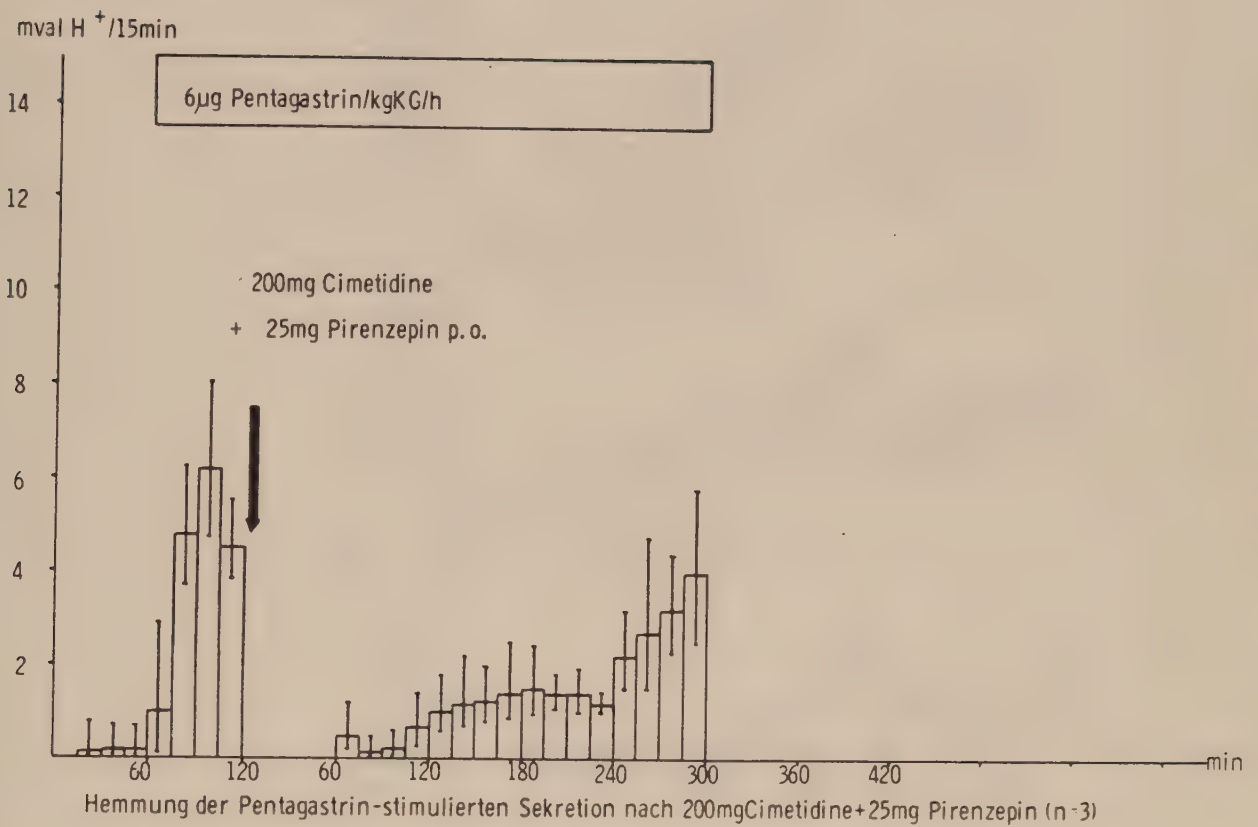


Abb. 72: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Sekretion nach 200 mg Cimetidin plus 25 mg Pirenzepin (gleiche Patientengruppe wie Abbildung 71) (n = 3).

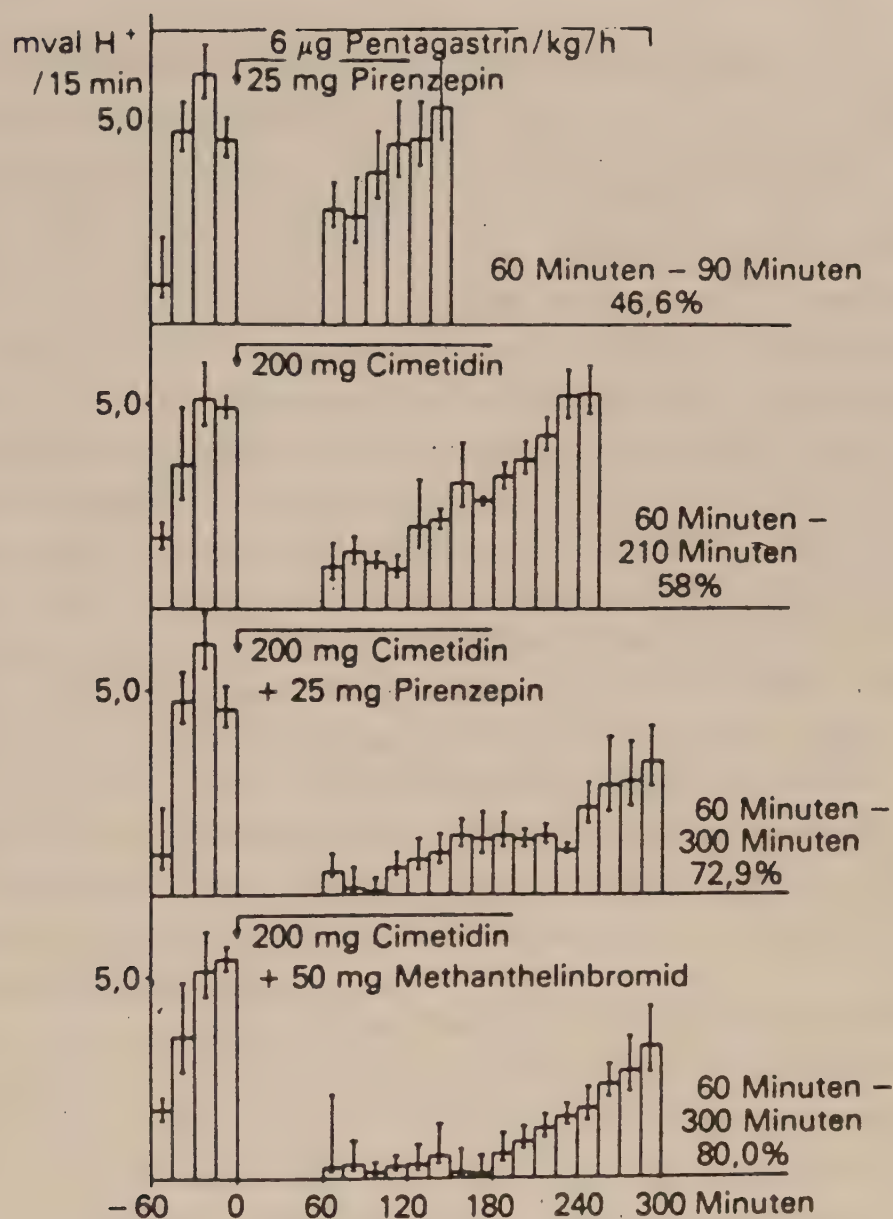


Abb. 73: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion nach Pirenzepin, Cimetidin, Cimetidin plus Pirenzepin und Cimetidin plus Methanthelinbromid bei Ulkuspatienten (gleiche Patientengruppe wie Abbildung 71 und 72) (n = 3).

3.7. Untersuchungen zur intraoperativen Vagusreizung

Die intraoperative Prüfung der Vollständigkeit der Vagotomie wird heute überwiegend mittels der elektrischen Vagusstimulation mit der intragastrischen Druckmessung nach BURGE und VANE durchgeführt (Burge, 1958). Ziel der intraoperativen Druckmessung ist die vollständige Erfassung der zum Fundus und Corpus ziehenden Vagusfasern unter Schonung der für die Entleerungsfunktion des Magens wichtigen Antrumfasern. In einem ersten Test wird geklärt, ob die elektrische Vagusreizung überhaupt zu einem Druckanstieg führt, d.h., ob die Funktion des Vagus erhalten ist und nicht durch prä- oder intraoperative Maßnahmen gestört ist. Der zweite Test erfolgt nach der unter anatomischen Gesichtspunkten durchgeführten proximal selektiven Vagotomie zur Erfassung nicht durchtrennter Fasern, die sich dann durch einen Druckanstieg nachweisen lassen. Die Vagotomie gilt dann als vollständig, wenn kein Druckanstieg mehr auftritt. Die Messung des Druckanstiegs erfolgt nach Luftinsufflation in den Magen, wobei vorher der Cardiabereich und der Pylorusbereich durch einen Verschlußballon bzw. eine tuchüberzogene Klemme abgedichtet werden.

Durch Modifikation dieser Versuchsanordnung soll an Patienten mit einem Ulcus duodeni geprüft werden, ob mit einem isolierten und definierten Vagusreiz der vagale Anteil an der Säuresekretion abgegrenzt werden kann und ob sich Mechanismen der medikamentösen Sekretionshemmung am Modell der intraoperativen elektrischen Vagusstimulation darstellen lassen.

3.7.1. Methodik

Nach endoskopischer und röntgenologischer Diagnosesicherung wurde bei allen Patienten präoperativ eine Magensekretionsanalyse in der üblichen Weise durchgeführt. Alle Patienten gaben nach eingehender Aufklärung ihr Einverständnis für

die Durchführung der Untersuchungen. Um den Einfluß der Narkose auf die Untersuchungsergebnisse möglichst gering zu halten, wurden sowohl prä- als auch intraoperativ alle Medikamente vermieden, die möglicherweise zu einer Beeinflussung des Vagus führen können. Es kamen ausschließlich Morphinderivate, Curare und ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch zur Anwendung. Die Sammlung des Magensekretes erfolgte über einen großkalibrigen Magenschlauch, der intraoperativ entlang der großen Krümmung gelegt wurde mit der Spitze im Antrum. Der Pylorus wurde während der Sekretsammlung mittels einer stoffüberzogenen Klemme verschlossen. Um die nur geringen basalen und stimulierten Sekretmengen möglichst vollständig zu erfassen, wurden während jeder Sammelfraktion 200 ml einer auf 37 °C angewärmten physiologischen Kochsalzlösung in den Magen instilliert. Die vollständige Durchmischung der Kochsalzlösung mit der sezernierten Säure und die möglichst vollständige Rückgewinnung des Magensaftes erfolgten durch manuelle Kontrolle. Vor Beginn der Messung wurde der Magen mit 200 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, bis die Spülflüssigkeit klar war. Während der Untersuchung betrug die Meßdauer der Sammelfraktionen 5 Minuten, Blutentnahmen zur Gastrinbestimmung erfolgten in gleichen Intervallen. Abbildung 74 zeigt ein Flußdiagramm des Untersuchungsablaufes. Einzelheiten zur Stimulation siehe auch 2.1.2.4. Die Titration des verdünnten Magensaftes erfolgte mit 0,01 n NaOH.

Ergebnisse:

Zur Prüfung der Frage, ob mit der angewandten Stimulations-technik ein stabiles Sekretionsplateau erreicht werden kann oder ob sich die Reizantwort während der Untersuchungsdauer erschöpft, wurde nach einer Basalperiode von 5 Minuten über 35 Minuten mit 300 mA stimuliert. Zehn Minuten nach Beginn der Stimulation konnte sowohl für die H^+ -Sekretion als auch für die Gastrinfreisetzung ein stabiles Sekretionsplateau nachgewiesen werden, das für die gesamte Untersuchungsdauer konstant blieb (Abb. 75).

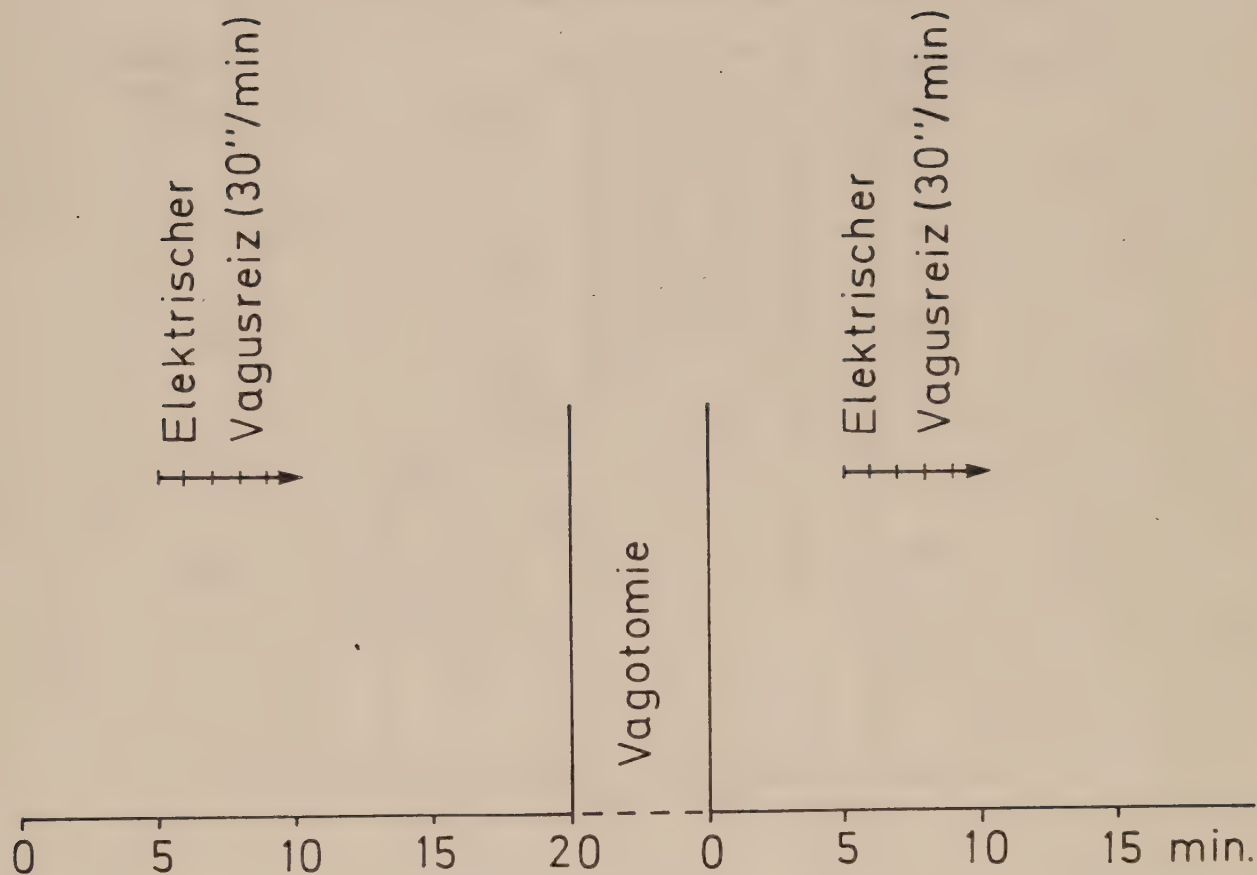


Abb. 74: Schema der intraoperativen Sammelperioden
(Säuresekretion, Gastrin) während der elektrischen
Vagusstimulation.

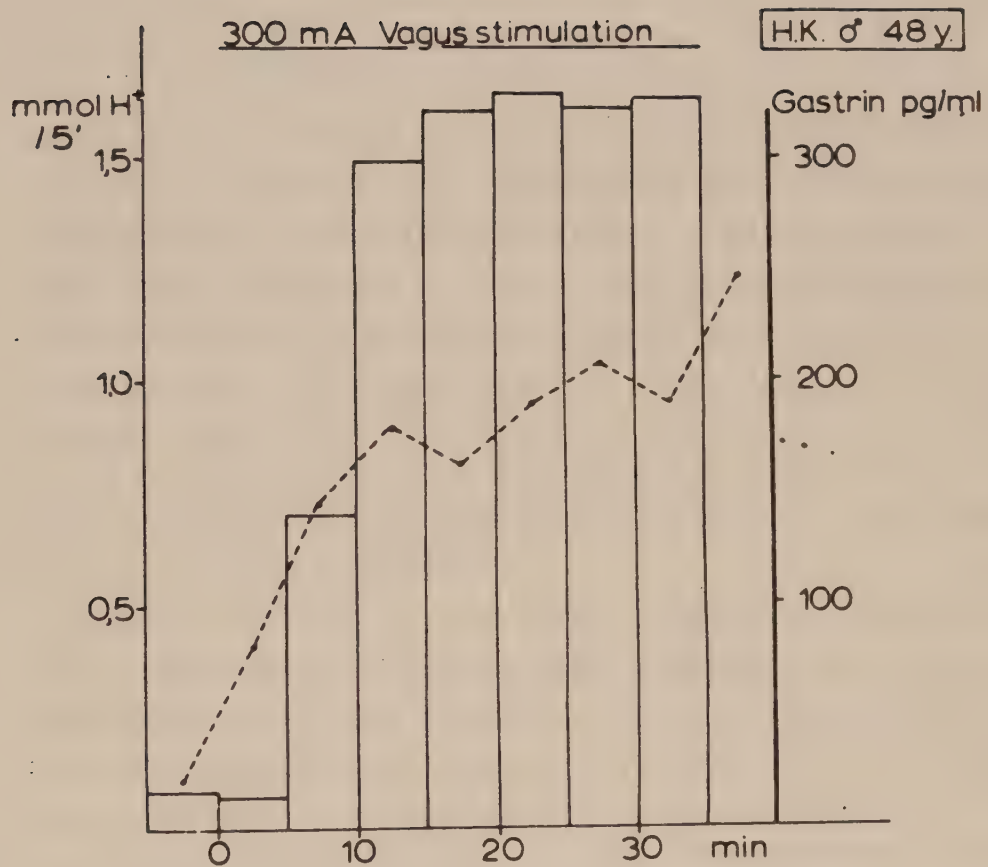


Abb. 75: Säuresekretion und Serumgastrin (...) vor und während elektrischer Vagusreizung.

Bei 22 der 29 Patienten, bei denen eine proximal selektive Vagotomie durchgeführt wurde, zeigte die präoperativ durchgeführte Magensekretionsanalyse nach Stimulation mit Penta-gastrin eine Hypersekretion. Die Basalsekretion lag im Mittel bei $\bar{x} = 3,4 \text{ mmol H}^+/\text{h}$, die Gipfelsekretion bei $\bar{x} = 35,0 \text{ mmol H}^+/\text{h}$. Intraoperativ betrug die mittlere H^+ -Sekretion basal $\bar{x} = 0,096 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\hat{=} 1,15 \text{ mmol H}^+/\text{h}$, entsprechend 33, % der präoperativ bestimmten Basalsekretion). In der ersten Sammelperiode nach Stimulation zeigte sich ein Anstieg auf $\bar{x} = 0,678 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\hat{=} 8,14 \text{ mmol H}^+/\text{h}$, das entspricht 23,3 % der präoperativ bestimmten Gipfelsekretion), wobei individuell erhebliche Schwankungen gemessen wurden. Der Anstieg nach elektrischer Stimulation beträgt im Vergleich zum Basalwert das 7-fache ($p < 0,0005$) und ist größenordnungsmäßig der präoperativ beobachteten Sekretionssteigerung nach Pentagastrin (10-fach) vergleichbar. Auch während der zweiten Sammelperiode lag die durchschnittliche Sekretion mit $\bar{x} = 0,373 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\bar{x} = 4,5 \text{ mmol H}^+/\text{h}$) - das entspricht dem 4-fachen der Basalsekretion - noch deutlich über Basalniveau ($p < 0,0005$).

Nach Durchführung der proximal selektiven Vagotomie war die H^+ -Sekretion in allen drei Sammelperioden nach Stimulation des Vagus nicht nur niedriger als die intraoperativ stimulierte Prävagotomiesekretion, sondern sie lag noch deutlich unterhalb der vor Vagotomie bestimmten Basalsekretion. In der "Reizfraktion" betrug die H^+ -Sekretion $0,011 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\hat{=} 0,132 \text{ mmol H}^+/\text{h}$), d.h., die H^+ -Sekretion/h war im Vergleich zur Basalsekretion um 88,5 % reduziert. In der 5-Minuten-Fraktion nach Reiz wurde die Sekretion mit $0,015 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\hat{=} 0,18 \text{ mmol H}^+/\text{h}$) bestimmt, d.h., die stimulierte H^+ -Sekretion/h war im Vergleich zur Basalsekretion um 84,3 % gemindert, im Vergleich zur entsprechend stimulierten Prävagotomiefraktion betrug die Reduktion das 45-fache. Während der 3. Sammelfraktion (2. Fraktion nach Reizende) lag die H^+ -Sekretion bei $0,020 \text{ mmol H}^+/\text{5 min}$ ($\hat{=} 0,24 \text{ mmol H}^+/\text{h}$), d.h., die H^+ -Sekretion war im Vergleich

zur Basalsekretion um 79 % vermindert, im Vergleich zur entsprechenden stimulierten Prävagotomiefraktion um das 19-fache (in allen Fraktionen $p < 0,0005$).

Die präoperativ und nach Narkoseeinleitung bestimmten Serumgastrinspiegel unterschieden sich nicht. Sie lagen im Mittel bei $\bar{x} = 89$ pg/ml. Am Ende der 5-minütigen elektrischen Reizperiode betrugen die Serumgastrinspiegel $\bar{x} = 154$ pg/ml ($p < 0,0005$) und stiegen in der 2. Fraktion auf maximal $\bar{x} = 203$ pg/ml an. Auch nach der 3. Fraktion lagen die Werte mit $\bar{x} = 150$ pg/ml noch deutlich über den basal gemessenen Ergebnissen. Nach Durchführung der proximal selektiven Vagotomie wurden die "Basalwerte" vor Stimulation mit $\bar{x} = 76$ pg/ml bestimmt und stiegen am Ende der Reizperiode auf 142 pg/ml, vergleichbar den Prävagotomieergebnissen, an. Fünf Minuten nach Beendigung der Stimulation lagen die Werte mit 120 pg/ml noch deutlich über den Basalwerten (Abb. 76).

3.7.2. Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der intraoperativen elektrischen Vagusstimulation

Im folgenden werden nur die von der unter 4.7.1. beschriebenen Methodik abweichenden Punkte beschrieben. Präoperativ wurden 30 Patienten mit chronischer Ulkuskrankheit sekretionsanalytisch an 3 verschiedenen Tagen untersucht. Das Durchschnittsalter betrug $\bar{x} = 38$ Jahre (20 - 54 Jahre). Nach Bestimmung der Basalsekretion über 3 x 15 Minuten erhielten die Patienten im Anschluß an eine Bolusinjektion von 5 ug Pentagastrin i.v. eine Dauerstimulation mit 0,15 ug Pentagastrin/kg/h über 3 Stunden (siehe auch Flußdiagramm Abb. 77). Nach Erreichen eines stabilen Sekretionsplateaus wurden 120 Minuten später entweder Atropin (1,0 mg Bolusinjektion, 30 ug/kg/h Dauerinfusion, $n = 7$), Pirenzepin (5,0 mg Bolusinjektion, 0,24 mg/kg/h Dauerinfusion, $n = 10$) oder Cimetidin (50 mg Bolusinjektion, 2,4 mg/kg/h Dauerinfusion, $n = 12$) über 60 Minuten intravenös verabreicht.

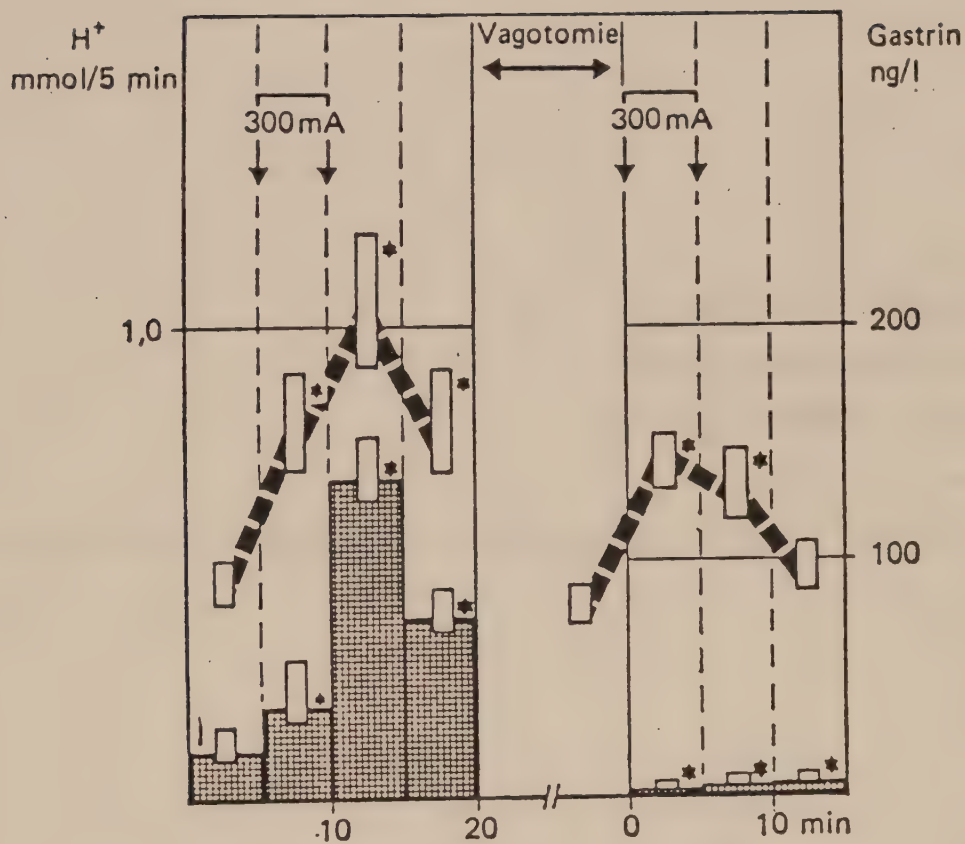


Abb. 76: Säuresekretion und Serumgastrin vor, während und nach intraoperativem elektrischen Vagusreiz.
Linke Bildhälfte : vor proximal selektiver Vagotomie
Rechte Bildhälfte: nach proximal selektiver Vagotomie

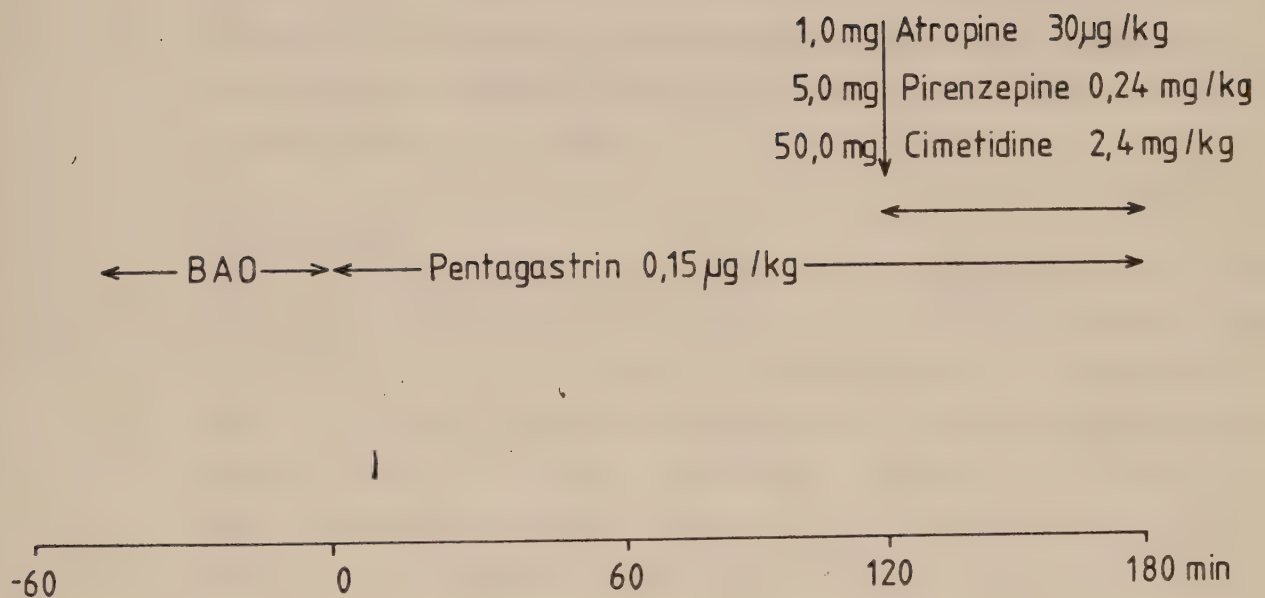


Abb. 77: Flußdiagramm zur präoperativen Untersuchung der Sekretionshemmung unter Pentagastrin-Stimulation nach Atropin, Pirenzepin und Cimetidin.

Volumen und H^+ -Konzentration wurden in 15-Minuten-Intervallen bestimmt, während der Medikamentengabe über 60 Minuten in 5-Minuten-Fraktionen. Die intraoperative elektrische Vagusreizung erfolgte in der beschriebenen Weise. Nach einer Basalperiode von 5 Minuten wurde über 40 Minuten eine Dauerstimulation durchgeführt (siehe auch Flußdiagramm Abb. 78). Nach Erreichen eines stabilen Sekretionsplateaus - 15 Minuten nach Beginn der elektrischen Stimulation - erhielten die Patienten wie bei den präoperativen Untersuchungen Atropin ($n = 3$), Pirenzepin ($n = 10$) oder Cimetidin ($n = 7$). Die Dosierung entsprach der präoperativen Medikamentengabe, die Sekretsammlung erfolgte ebenfalls in 5-Minuten-Fraktionen, zur Titration wurde 0,01 n NaOH benutzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test für verbundene Stichproben. In den präoperativ untersuchten Magensäften wurde zusätzlich noch die Kaliumkonzentration bestimmt.

Ergebnisse:

Sechzig Minuten nach Gabe einer Bolusinjektion von Atropin mit anschließender Dauerinfusion beträgt die Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion 80 %. Pirenzepin führt in 8-fach höherer Dosierung zu einer vergleichbaren Hemmung von 70 %. Unter Cimetidin beträgt die Reduktion der Säuresekretion 95 % (Abb. 79). Im Gegensatz zu Cimetidin wird die H^+ -Konzentration durch Atropin und Pirenzepin nur geringgradig beeinflusst. Während Cimetidin zu einer Reduktion der H^+ -Konzentration um 95 % führt, erreichen Atropin und Pirenzepin nur je 20 % (Abb. 80). Die Verminderung der Säuremenge wird bei Atropin und Pirenzepin im wesentlichen über eine Volumenreduktion erreicht, die für Atropin 75 %, für Pirenzepin 70 % und für Cimetidin 75 % beträgt (Abb. 80). Umgekehrt ist das Verhalten der K^+ -Konzentration im Magensaft. Sechzig Minuten nach Gabe von Atropin beträgt die Reduktion der K^+ -Konzentration 40 % und nach Gabe von Pirenzepin 45 %. Nach Cimetidin liegt die Reduktion unter 5 % (Abb. 80).

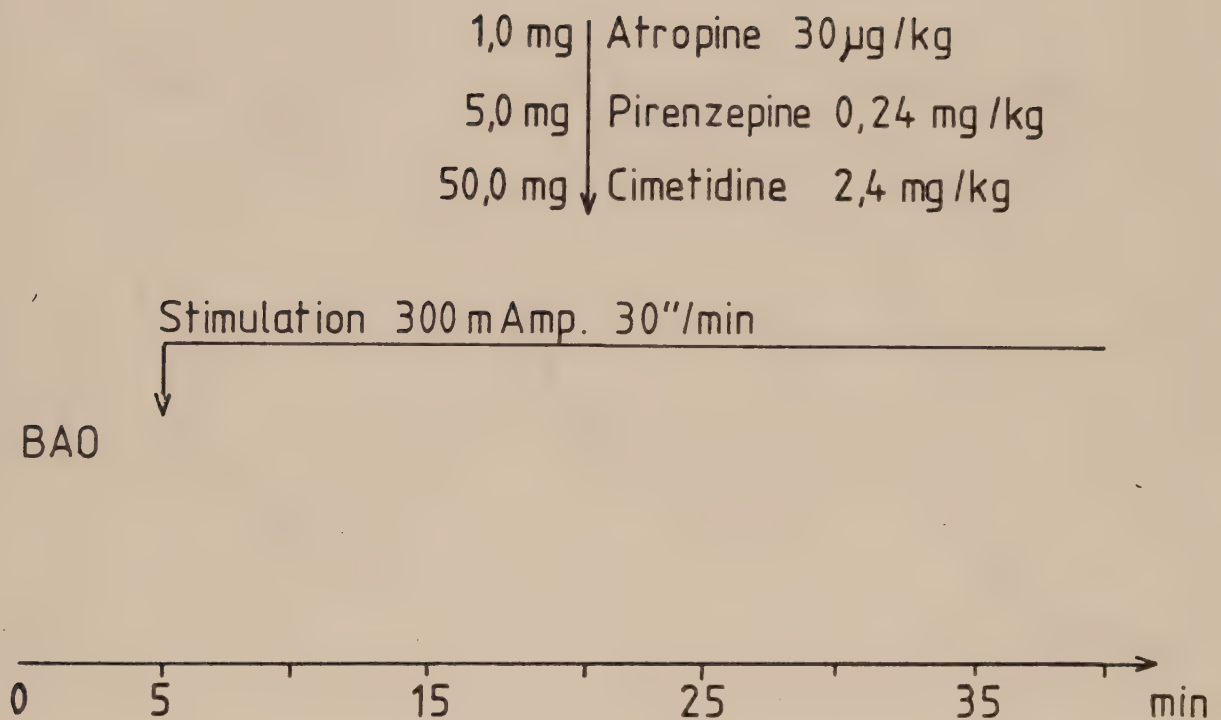


Abb. 78: Flußdiagramm zur Untersuchung der medikamentösen Beeinflussung der Säuresekretion durch Atropin, Pirenzepin und Cimetidin während intraoperativer elektrischer Vagusstimulation.

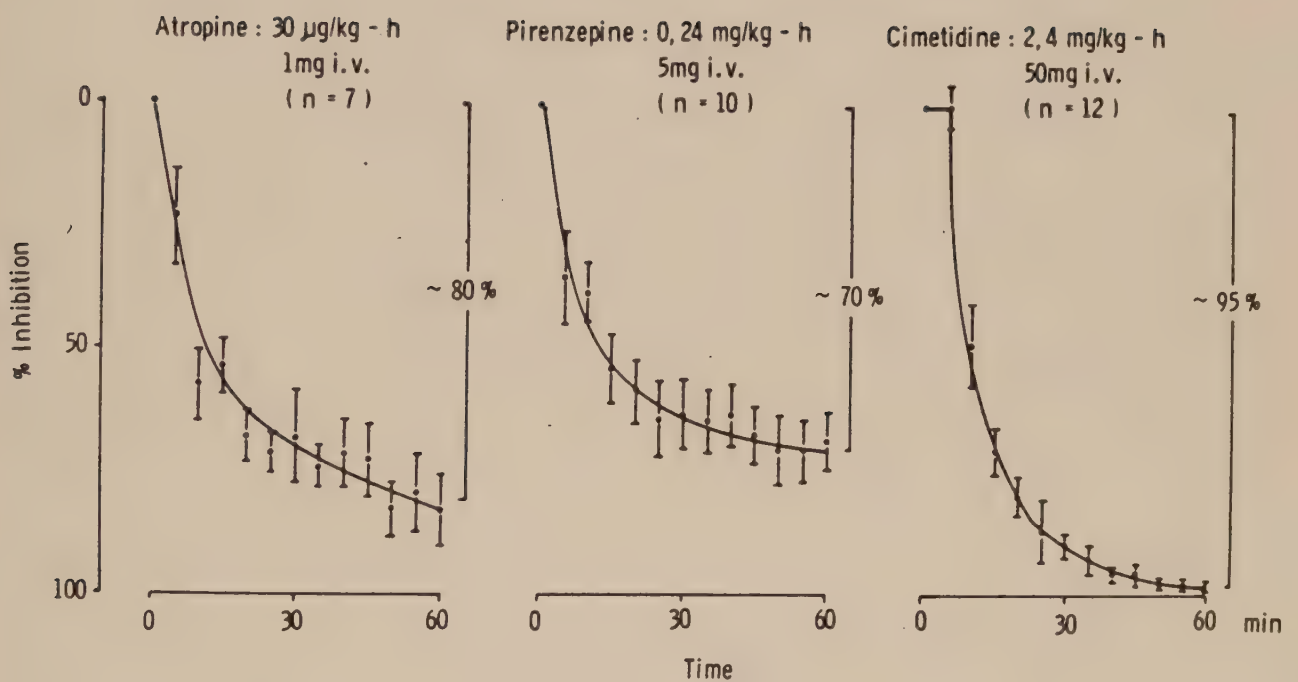


Abb. 79: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Konzentration (5,0 μ g Bolusinjektion, 0,15 μ g/kg/h Dauerinfusion) durch Atropin, Pirenzepin und Cimetidin.

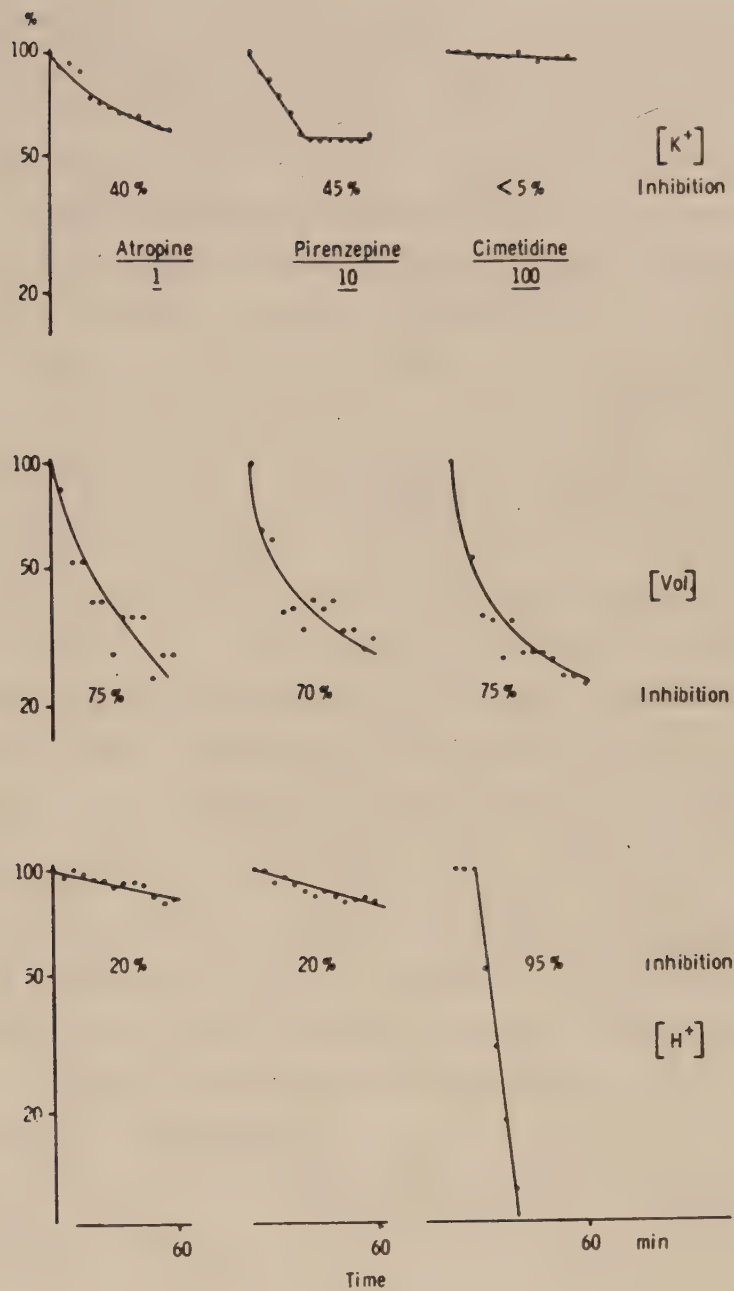
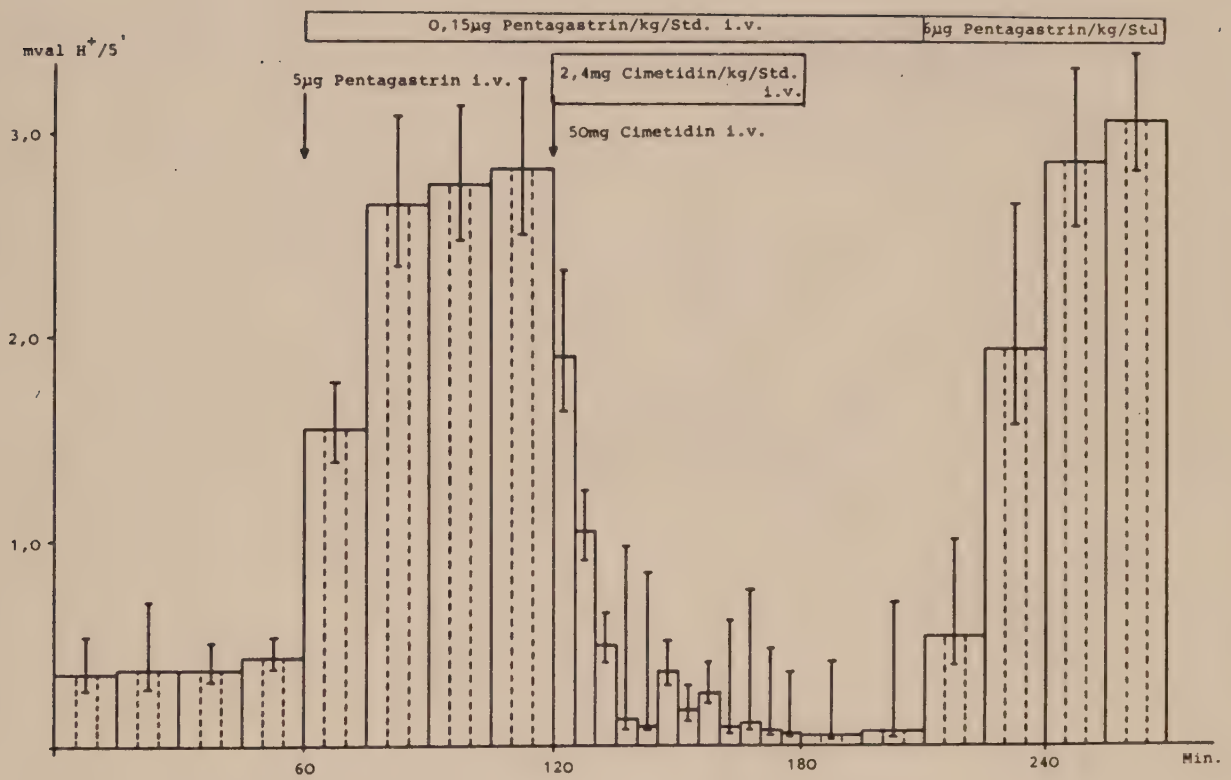


Abb. 80: Hemmung der H^+ -Konzentration, des Sekretvolumens und der K^+ -Konzentration im Magensaft während Pentagastrin-Stimulation (5,0 ug Bolus, 0,15 ug/kg/ Dauerinfusion) nach Gabe von Atropin, Pirenzepin und Cimetidin.

Die Abbildungen 81 und 82 zeigen die Sekretionshemmung nach Bolusinjektion von 50 mg Cimetidin i.v. mit anschließender Dauerinfusion von 2,4 mg/kg/h bei 7 Patienten mit Ulcus duodeni im Alter von $\bar{x} = 41,7$ Jahren (26 - 54 Jahre) präoperativ unter Pentagastrin-Stimulation und intraoperativ während elektrischer Vagusreizung. Unter Pentagastrin steigt die H^+ -Sekretion pro 5 Minuten von $\bar{x} = 0,381$ mmol um das 7-fache auf $\bar{x} = 2,824$ mmol an. Nach Gabe von Cimetidin fällt die H^+ -Sekretion innerhalb von 20 Minuten unter die Basalsekretion auf $\bar{x} = 0,122$ mmol/5 min ab, entsprechend einer Reduktion um das 23-fache. Im weiteren Verlauf bleibt die Hemmwirkung konstant. Die elektrische Vagusstimulation führte bei diesen Patienten zu einem Anstieg der Säuresekretion von $\bar{x} = 0,191$ mmol/5 min auf $\bar{x} = 0,852$ mmol/5 min entsprechend einer Steigerung um das 4-fache. Im Mittel betrug die vagal stimulierte Säuresekretion 30,2 % des Pentagastrin-stimulierten Belegzellsekretes. Nach Gabe von Cimetidin fällt die Sekretion nach 20 Minuten auf $\bar{x} = 0,319$ mmol /5 min ab, entsprechend einer Reduktion um das 2,7-fache. Die Serumgastrinwerte steigen bei 4 der 7 Patienten auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes an und bleiben unter der Cimetidininfusion konstant. Drei Patienten zeigten unter Vagusstimulation keine Änderung des Serumgastrinspiegels.

Die vergleichende Untersuchung der Hemmwirkung nach Pentagastrin-Stimulation mit der prozentualen Hemmung der durch intraoperative elektrische Vagusstimulation bedingten Säuresekretion ergab für Cimetidin signifikante Unterschiede. Die vagal-induzierte Sekretion ist deutlich weniger hemmbar als die Pentagastrin-stimulierte Sekretion: Cimetidin hemmt die durch elektrischen Vagusreiz induzierte Säuresekretion um 58 % gegenüber 87 % Hemmung bei Pentagastrin-Stimulation (Abb. 83). Mit zunehmender elektrischer Vagusstimulation nimmt die Hemmwirkung des H_2 -Rezeptor-Antagonisten ab. Die Cimetidinwirkung geht gegen Null, wenn die vagal-induzierte Säuresekretion das Ausmaß der Pentagastrin-stimulierten Sekretion erreicht, wobei die durch Vagusreiz produzierte



Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H⁺-Sekretion durch
Cimetidin bei Patienten mit Ulcus duodeni (n = 7)

Abb. 81: Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Säure-
sekretion durch Cimetidin (n = 7)

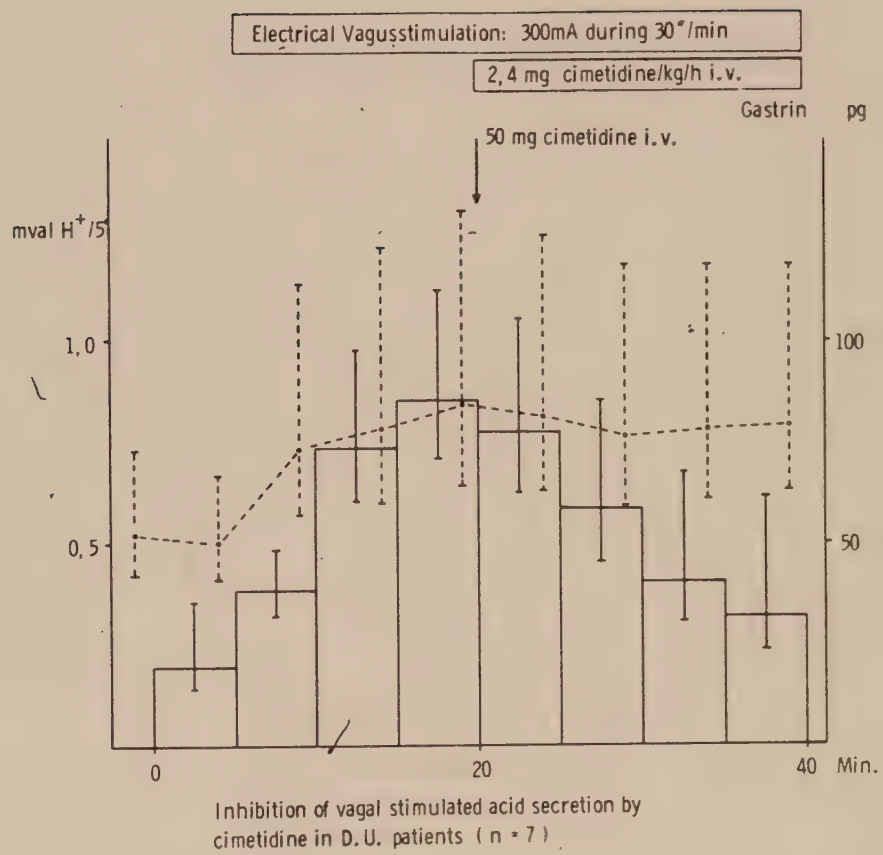
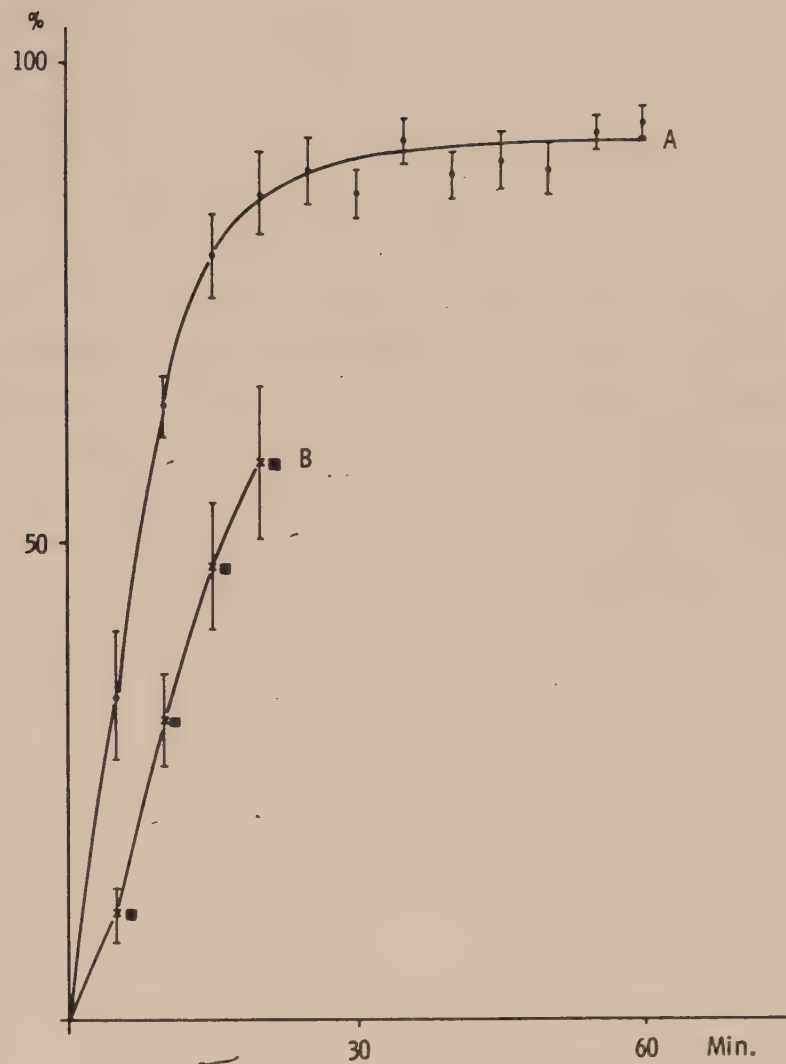


Abb. 82: Hemmung der intraoperativ stimulierten vagalen Säuresekretion durch Cimetidin (n = 7).



Hemmung der stimulierten H^+ -Sekretion in % des Sekretionsmaximums durch Cimetidin

A: Pentagastrinstimulation

B: Vagusstimulation

■ $p < 0,005$

Abb. 83: Hemmung der stimulierten Säuresekretion durch Cimetidin, ausgedrückt in % der maximal erreichten Sekretion. A = Pentagastrin-Stimulation

B = Vagusstimulation

□ = $p < 0,005$

$\bar{x} = \pm$ SEM

Säuremenge mit 8,3 % - 117,4 % der Pentagastrin-stimulierten Sekretion großen Schwankungen unterliegt (Abb. 84).

Zwischen der prozentualen Säurehemmung durch Cimetidin und dem Ausmaß der vagal-stimulierten Säuresekretion besteht eine negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = - 0,92$.

Im Gegensatz dazu hemmen sowohl Atropin als auch Pirenzepin die vagal-bedingte Säuresekretion im Mittel um 45 %, auch wenn die Vagusstimulation mehr als 50 % der Pentagastrin-stimulierten Sekretion erreicht (Abb. 85). Während der BURGE-Test als grober Motilitätsparameter nach Atropin erwartungsgemäß gestört wurde, fand sich nach Cimetidin und Pirenzepin keine Beeinflussung der Druckmessung.

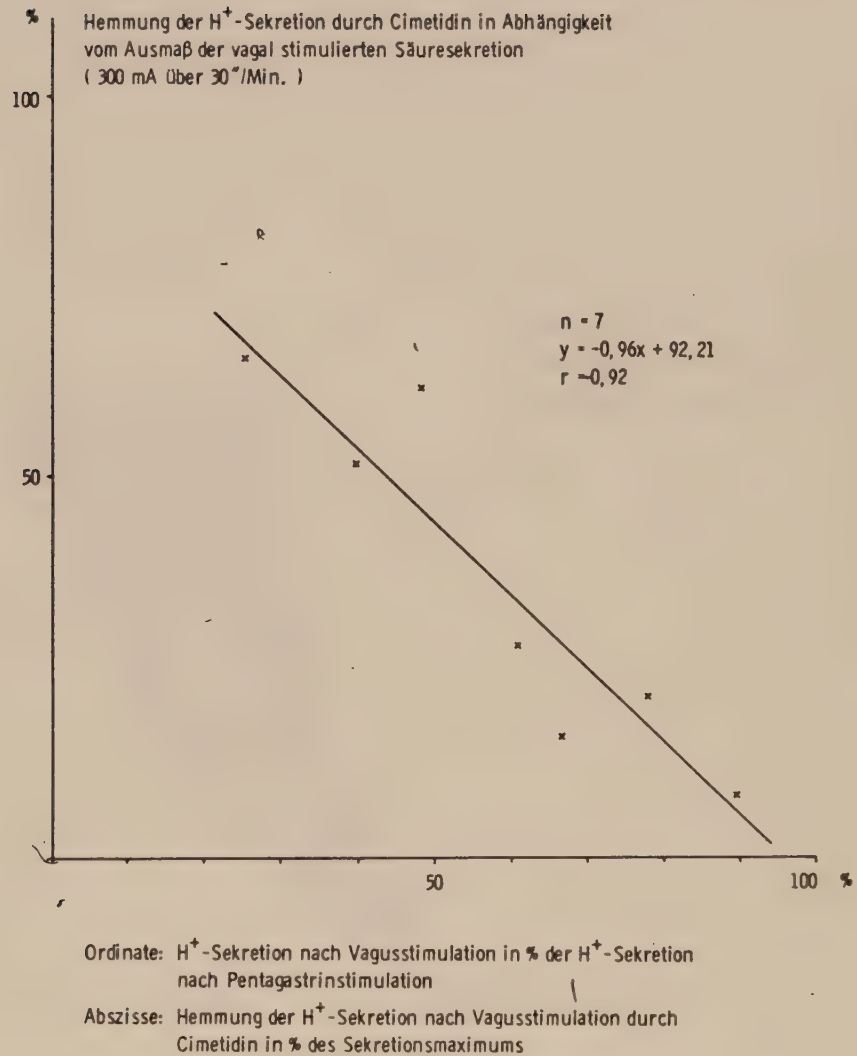


Abb. 84: Hemmung der H^+ -Sekretion durch Cimetidin in Abhängigkeit vom Ausmaß der Vagus-induzierten Säuresekretion.

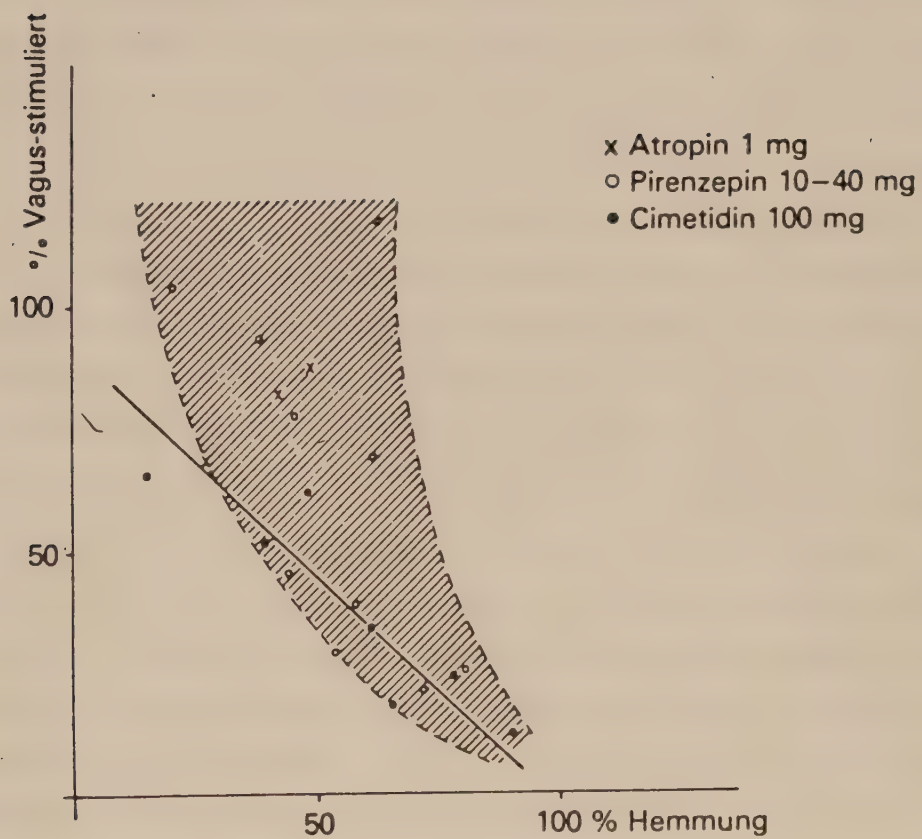


Abb. 85: Hemmung der H^+ -Sekretion durch Cimetidin (—), Atropin und Pirenzepin (schraffierte Zone) in Abhängigkeit vom Ausmaß der Vagus-induzierten Säuresekretion.

4. DISKUSSION

4.1. Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten

a) Cimetidin, chemisch ein Cyano-Guanidin wurde durch systematische Untersuchungen aus den beiden ersten H_2 -Blockern Burimamid und Metiamid entwickelt (Durant, 1977). Nach ausführlicher klinischer Prüfung wurde das Präparat 1977 in Deutschland zugelassen und hat seither eine rasche Verbreitung in Klinik und Praxis gefunden. Die Rolle des Histamins bei der Steuerung der Säuresekretion wurde erstmals 1920 von POPIELSKI beschrieben (Popielski, 1920). Nach kontroverser Diskussion ist durch die Entwicklung spezifischer H_2 -Blocker Histamin als wichtigster, möglicherweise sogar als alleiniger Mediator der H^+ -Sekretion aufgewertet worden (Übersichten siehe Code, 1977, Lorenz, 1980). Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten führen über eine kompetitive Hemmung der Histamin- H_2 -Rezeptoren in der Magenschleimhaut zu einer Herabsetzung der basalen (Henn, 1975, Thjodleifsson, 1974), der durch Insulin-Hypoglykämie (Carter, 1976), Histamin (Grossman, 1973), Gastrin (Burland, 1975), Testmahlzeit (Richardson, 1975) und Scheinfütterung (Schöön, 1978) stimulierten H^+ -Sekretion, wobei die Hemmung der cholinerg stimulierten Säuresekretion vergleichsweise gering ist (Parsons, 1977). Die klinische Wirksamkeit konnte inzwischen in zahllosen Studien belegt werden.

b) Der neu entwickelte Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist Ranitidin, dessen Einführung unter dem Namen "Zamtac^R" in Deutschland bevorsteht, zeigte aufgrund unserer eigenen Untersuchungen auf molarer Basis eine 18,75-fach stärkere Hemmwirkung als Cimetidin. Tierexperimentell ist Ranitidin an der narkotisierten Ratte auf molarer Basis, bezogen auf die halbmaximale Hemmkonzentration für die Säuresekretion 6-fach wirksamer als Cimetidin, beim Hund nach oraler Gabe 4-fach (Brittain, 1981). Untersuchungen am Menschen ergaben

erhebliche Unterschiede, wobei der Bereich das 1,4- bis 13-fache der Cimetidinwirkung umfaßt (Sewing, 1981).

DOMSCHKE und Mitarbeiter beschrieben nach Stimulation mit einer 10-fach höheren Pentagastrindosierung (1,5 ug/kg/h) bezogen auf die zur Sekretionshemmung um 54 % erforderliche Dosis in mg eine 8-fach stärkere Ranitidinwirkung (Domschke, 1980). Untersuchungen der Arbeitsgruppe um MYREN fanden eine 5-fach stärkere Hemmung der kontinuierlichen Histamin-stimulierten H^+ -Sekretion im Vergleich zu Cimetidin (Bohmann, 1980). KONTUREK und Mitarbeiter untersuchten die Hemmwirkung auf die Histamin-induzierte H^+ -Sekretion und die Scheinfütterung bei Ulkuspatienten, wobei vor Beginn der Histamin-Stimulation das Phenothiazinderivat Promethazin (Atosil^R) verabreicht wurde. Sie fanden für die Histamin-Stimulation eine 8-fach und für die Scheinfütterung und nahrungsstimulierte Sekretion eine 4- bis 5-fach höhere Wirksamkeit auf Gewichtsbasis (Konturek, 1980).

HAGENMÜLLER und Mitarbeiter verglichen den Effekt von 40 mg Ranitidin intravenös mit der Wirkung einer Bolusinjektion von 200 mg Cimetidin auf die Pentagastrin-stimulierte H^+ -Sekretion, wobei sie auf molarer Basis eine 7-fach stärkere Ranitidinwirkung fanden. Für die Peptone-stimulierte Sekretion wurden vergleichbare Ergebnisse gemessen (Hagenmüller, 1979). Die Arbeitsgruppe um SEWING fand auf molarer Basis eine 13,1-fach stärkere Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion (Sewing, 1981). In Abhängigkeit vom Testsystem und der Dosierungsart ist Ranitidin auf molarer Basis bis zu 18-fach wirksamer als Cimetidin, wobei für die Histamin-stimulierte H^+ -Sekretion eine kompetitive Hemmung und für die Pentagastrin-stimulierte Sekretion eine nicht-kompetitive Hemmung vorzuliegen scheint. Die deutlich höhere molare Wirksamkeit ist möglicherweise Ausdruck einer höheren Affinität zum H_2 -Rezeptor (Sewing, 1981). Rezeptor-Bindungsstudien konnten jedoch an Membranen des Meerschweinchenherzens (Hare, 1981) und an Fundusschleimhautpräparationen des Meerschweinchen (Norris, 1981) unterschiedliche Bindungsstellen mit Selektivität für ^3H -Cimetidin und ^3H -Ranitidin

nachweisen. Die erheblichen Unterschiede bei dem Vergleich der Wirksamkeit von Ranitidin und Cimetidin beruhen zum Teil auf unterschiedlichen Testsystemen. Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund mit unterschiedlicher Stimulation zeigten nach Histamin-Stimulation eine 4,4 - 8,2-fach stärkere Hemmwirkung für Ranitidin bezogen auf die anti-sekretorische ED_{50} , nach Pentagastrin lag die Hemmwirkung 3,6 - 10,7-fach höher und nach Bethanechol 5,4 - 16,5-fach (Brittain, 1981). Eine Analyse der beim Menschen mit Pentagastrin-Stimulation durchgeführten Untersuchungen ist in Tabelle 16 zusammengestellt. Nur in den Studien der Arbeitsgruppen um DOMSCHKE, HAGENMÜLLER, KETT und SEWING wurden Vergleichsuntersuchungen von Cimetidin und Ranitidin durchgeführt, wobei DOMSCHKE die Präparate als Dauerinfusion verabreichte und nur eine Cimetidindosis als Vergleichsdosierung wählte. Die 8-fach höhere Ranitidin-Wirkung bezieht sich somit nur auf diese Cimetidindosierung, die zu einer Sekretionshemmung um 54 % geführt hat. HAGENMÜLLER vergleicht nur zwei Einzeldosierungen, die als Bolusgabe ohne Gewichts-bezogene Dosierung verabreicht werden. In der Arbeit von KETT wird eine kontinuierliche Dosissteigerung für Cimetidin und Ranitidin in stündlichen Abständen gewählt. Alle anderen Autoren beziehen sich bei ihren Angaben auf einen Vergleich mit früheren Sekretionsuntersuchungen nach Cimetidin, auf Plasmaspiegel oder auf Literaturzitate bzw. auf Daten, die mit anderen Stimulationsverfahren erhoben wurden (Konturek, 1980, Hagenmüller, 1979, Peden, 1979, Bohmann, 1980, Kett, 1980, Sewing, 1981). Unserer eigenen Untersuchung vergleichbar ist die sehr sorgfältig durchgeführte Studie der Arbeitsgruppe um SEWING, wobei allerdings eine submaximale Stimulation gewählt wurde, während unsere eigene Dosierung noch im physiologischen Bereich liegt (Sewing, 1981). In dieser Studie wird im Mittel eine 13,9-fach höhere Wirksamkeit für Ranitidin gemessen mit einem Bereich von 1,78 - 19,19, größenordnungsmäßig unseren eigenen Befunden vergleichbar.

Tab. 16

Autor	Stimulation	Medikation R = Ranitidin C = Cimetidin	Hemmwirkung im Vergleich zu Cimetidin		
			C	/	R
Peden (1979)	Pentagastrin (2,0 ug/kg/h)	R 40 - 80 mg p.o. C $\emptyset$	1	/	4 - 7,5 Interpretation aufgrund getrennt erhobener Befunde und Rückschlüs- se aus Plasmaspiegelbestimmung
Hagenmüller (1979)	Pentagastrin (1,5 ug/kg/h)	R 40 mg i.v. C 200 mg i.v.	1	/	5
Domschke (1980)	Pentagastrin (1,5 ug/kg/h)	R 0,125-0,25- 0,5-1,0 mg/kg/h C 0,82 mg/kg/h	1	/	8 nur eine Cimetidin-Dosis
Simon (1980)	Pentagastrin (2,0 mg/kg/h)	R 25-50-75- 100-150 mg p.o. C $\emptyset$	1	/	2 Rückschlüsse aus Literatur und getrennt erhobener Befunde
Kett (1980)	Pentagastrin (0,15 ug/kg/h)	R 0,05-0,15- 0,45 mg/kg/h C 0,3-0,9-2,7 mg/ kg/h (kontinuierliche Dosissteigerung)	1	/	7,3
Konturek (1981)	Pentagastrin (0,62-2,0 mg/ kg/h)	R 0,08 mg/kg/h C $\emptyset$	1	/	5 - 8 aus früheren Untersuchungen ohne Pentagastrin-Stimulation
Sewing (1981)	Pentagastrin (6,0 ug/kg/h)	R 2,5-5-10-20 mg/ kg i.v. C 25-50-100-200 mg/ kg i.v.	1	/	13,9 (1,78-19,19)

Untersuchungen zur Wirkungskinetik bezogen auf die Hemmung der Basalsekretion zeigten nach 100 mg Cimetidin i.v. das Maximum der Sekretionshemmung 30 Minuten nach Beendigung der Infusion (Barbezat, 1977).

WORMSLEY und Mitarbeiter untersuchten die Wirkungskinetik einer oral verabreichten Dosierung von 40 und 80 mg Ranitidin während einer Pentagastrin-Dauerinfusion (2,0 ug/kg/h) und bestimmten das Wirkungsmaximum nach 40 mg 60 - 80 Minuten nach Medikamentengabe und bei 80 mg p.o. nach 40 - 60 Minuten (Peden, 1979). Untersuchungen zur Wirkungskinetik mit unterschiedlicher intravenöser Bolusgabe liegen bisher nicht vor.

Ebenso wie für Cimetidin (Brimblecombe, 1977) konnte auch für Ranitidin (Peden, 1979 b) eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Sekretionshemmung gezeigt werden.

Die IC_{50} , d.h., die Blutkonzentration, die zur Erzielung einer 50 %igen Hemmung der H^+ -Sekretion erforderlich ist, liegt für Cimetidin bei 2 uM/l (Burland, 1975) und für Ranitidin bei etwa 0,285 uM/l (Peden, 1979), d.h., gemessen an den Plasmaspiegeln ist Ranitidin 7-fach wirksamer als Cimetidin. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um SIMON zur Wirkungsdauer zeigten 5 Stunden nach oraler Gabe von 100 mg Ranitidin noch eine Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion um mehr als 30 %, die basale Säuresekretion war noch 9 Stunden nach 150 mg Ranitidin um 30 % gehemmt (Simon, 1979, Dammann, 1980).

KONTUREK beobachtete an Ulkuspatienten 4 Stunden nach Gabe einer oralen Dosis von 40 mg Ranitidin eine Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Sekretion um 68 %, nach 8 Stunden 33 % und nach 12 Stunden noch 20 % (Konturek, 1981).

Vergleichende Untersuchungen der Wirkungsdauer mit Cimetidin liegen nicht vor. Aufgrund unserer eigenen Untersuchungen mit äquipotenten intravenösen Bolusinjektionen von 2,0 mg Cimetidin/kg und 0,1 mg Ranitidin/kg besteht bezogen auf die Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion um 50 % kein Unterschied in der Wirkungsdauer, ein Befund, der von SEWING ebenfalls berichtet wurde (Sewing, 1981).

Die Arbeitsgruppe um MISIEWICZ und insbesondere die Gruppe um WORMSLEY hat in den letzten Jahren sowohl für Metiamid als auch für Cimetidin die Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion untersucht (Milton-Thompson, 1974, Thjodleifsson, 1974, Thjodleifsson, 1975, Saunders, 1977, Walt, 1981). Die Untersuchungen der nächtlichen Säuresekretion nach Ranitidin zeigen eine dem Cimetidin vergleichbare Reduktion des Säureausstoßes, wobei die Arbeitsgruppe um MISIEWICZ die Sekretion nur mittels intragastrischen pH-Monitorings erfaßte. Über eine Meßperiode von 24 Stunden mit normaler Nahrungsaufnahme ergab die Dosis von 3 x 200 mg Cimetidin/die und 400 mg zur Nacht eine Reduktion der H^+ -Konzentration um 49 % bezogen auf die Gesamtsekretion. Die Gabe von 2 x 150 mg Ranitidin führte zu einer Hemmung um 69 %. Eine Dosiserhöhung auf 2 x 200 mg Ranitidin zeigte mit 70 % keine Wirkungssteigerung. Eine Analyse des pH-Verlaufes zeigt jedoch über große Zeitabstände einen nahezu parallelen Verlauf beider Medikamente (Walt, 1981).

PEDEN konnte nach Gabe von 80 mg Ranitidin eine Hemmung der H^+ -Sekretion im Vergleich zur Placebogruppe um 94,6 % bei 4 Patienten mit Ulcus duodeni nachweisen, überraschenderweise war die Hemmung bei 3 Patienten mit Rezidivulcera nach Vagotomie mit 89,2 % etwas geringer. Das Untersuchungsprotokoll weicht erheblich von dem Protokoll unserer Untersuchungen ab (semiflüssige Abendmahlzeit um 18 Uhr, Medikamentengabe um 19 Uhr 45, Sekretabsaugung um 20 Uhr 45 und Sekretsammlung in 60-Minuten-Fractionen (Peden, 1979). Die in unserem Kollektiv mit 77,7 % geringere Hemmung nach 150 mg Ranitidin ist möglicherweise bedingt durch die Auswahl der Patienten, die mit 8,3 mmol H^+ /h eine vergleichsweise hohe Basalsekretion zeigten. Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit basaler Sekretionswerte wurde eine Mindestsekretion von 5,0 mmol H^+ /h als Eingangskriterium gefordert. Dies erscheint uns umso wichtiger, als in Einzelfällen auch unter der Placebomedikation Phasen neutraler Sekretion gemessen wurden. Zwar liegt eine vergleichende Untersuchung mit quantitativer Erfassung der nächtlichen

Säuresekretion bisher nicht vor, ein Vergleich früherer Daten der Arbeitsgruppe um WORMSLEY mit 200 und 400 mg Cimetidin zur Nacht, wobei unter gleichen Versuchsbedingungen eine Hemmung um 66 % bei beiden Cimetidindosierungen erzielt wurde, weist jedoch darauf hin, daß auch bei der Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion Ranitidin, das in einer Dosierung von 80 mg zu einer 95 %igen Hemmung führte, wirksamer zu sein scheint (Saunders, 1977, Peden, 1979). Untersuchungen zur nächtlichen Sekretionshemmung bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom liegen bisher nicht vor. Im vorliegenden Fall konnte die lang anhaltende Sekretionshemmung nach 150 mg Ranitidin jedoch eindrucksvoll belegt werden. Die Arbeitsgruppe um HIRSCHOWITZ berichtete kürzlich über 3 Patienten mit ausgeprägter Hypersekretion nach abdominal-chirurgischen Eingriffen, wobei die Genese der Hypersekretion ungeklärt blieb, und bei denen die Sekretion nach 1,2 g Cimetidin/die und Dosissteigerung auf 2,4 g/die plus Gabe von Atropin nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Durch Gabe von 300 mg Ranitidin/die ließ sich die Sekretion eindrucksvoll über mehr als 6 Stunden hemmen (Danilewitz, 1982).

4.2. Anticholinergica

Die rationale Begründung für die Einführung der Anticholinergica in die Therapie des peptischen Ulkus beruht auf der Erkenntnis, daß dem Vagus eine bedeutsame Rolle bei der Steuerung der Säuresekretion zukommt. Obwohl gezeigt werden konnte, daß die Basalsekretion um 40 - 50 % und die Pentagastrin- bzw. Histamin-stimulierte und Nahrungs-stimulierte Sekretion um 30 - 40 % über 2 - 4 Stunden nach oraler Medikation gehemmt werden kann, ließ sich bis heute trotz zahlreicher mit unterschiedlichen Präparaten durchgeführter Studien keine sichere Beschleunigung der Ulkusabheilung nachweisen (Bieberdorf, 1975, Ivey, 1975, Walan, 1979). Als mögliche Ursache für die individuell sehr unterschiedliche Sekretionshemmung - BIEBERDORF beobachtete bei seinen 5 Patienten einen Bereich von 0 - 60 % (Bieberdorf, 1975) - müssen neben der unterschiedlichen Absorption der Präparate - tertiäre Verbindungen wie das Atropin wurden nach oraler Gabe zu fast 100 % resorbiert (Beermann, 1971), während quarternäre Verbindungen wie Methanthelinbromid und Probanthelin nur zu 15 - 25 % resorbiert werden (Beermann, 1973, Weiner, 1980) - Subklassen cholinergischer Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität für die einzelnen Anticholinergica diskutiert werden (Ström, 1980).

Unsere eigenen Befunde konnten die individuell sehr unterschiedliche Hemmung der Pentagastrin-stimulierten H^+ -Sekretion nach 50 mg Methanthelinbromid bestätigen. Diese Befunde gelten nicht für das Pirenzepin. Das Ausmaß der Hemmung der Basalsekretion beträgt nach 25 mg p.o. 40 - 50 %, das der Pentagastrin-stimulierten Sekretion 20 - 40 % und liegt damit in einem den üblichen Anticholinergica vergleichbaren Bereich. Durch Dosisverdopplung auf 50 mg p.o. ließ sich nur eine geringgradige Wirkungssteigerung um 10 % trotz deutlich höherer Plasma-Pirenzepinspiegel erreichen (Stockbrügger, 1979), ein Befund, der von FELDMAN und Mitarbeitern auch für das Probanthelin beschrieben wurde, wo Dosen zwischen 15 - 90 mg keinen Wirkungsunterschied

zeigten (Feldman, 1977). Während tierexperimentell für Pirenzepin eine dosisabhängige Reduktion der H^+ -Sekretion an Ratten und Hunden nachgewiesen werden konnte - die ED_{50} beträgt für die Magensekretion nach Pentagastrin-Stimulation 8,25 ug/kg i.v. - lagen derartige Befunde bisher für den Menschen nicht vor (Jennewein, 1979). In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals auch beim Menschen sowohl für die basale als auch für die Pentagastrin-stimulierte H^+ -Sekretion eine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden: bei einer Dosierung von 0,32 mg/kg i.v. wurde die stimulierte Sekretion um 50 % gehemmt, die Basalsekretion um 90 %. Ebenso konnte eine Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der Zeitdauer der Hemmwirkung aufgezeigt werden, die mit 100 Minuten bestimmt wurde. LONDONG und Mitarbeiter konnten für die Peptone-stimulierte H^+ -Sekretion mit intravenöser Bolusinjektion von 0,15, 0,30 und 0,40 mg/kg bei Normalpersonen keine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisen. Dies lag möglicherweise an dem gewählten Dosisbereich, der mit einer relativ hohen Dosierung von 0,15 mg/kg beginnt und bei 0,30 mg/kg bereits im Bereich der ED_{50} für Pentagastrin liegt (Londong, 1979). Tierexperimentell ließ sich mit niedrigen Dosen von 16 - 250 ug/kg auch für die Nahrungs-induzierte H^+ -Sekretion eine Dosis-Wirkungsbeziehung zeigen (Bonfils, 1979). Der antimuscarinische Effekt des Pirenzepins, der von SACHS und Mitarbeitern an isolierter Magenschleimhaut des Frosches und isolierten Drüenschläuchen des Kaninchenmagens gezeigt werden konnte (Sachs, 1979), läßt sich klinisch-experimentell durch die präoperativ durchgeführten Vergleichuntersuchungen mit Atropin und Cimetidin, durch die Untersuchungen in Kombination mit Cimetidin und durch die Ergebnisse der intraoperativen elektrischen Vagusstimulation belegen. Die Pentagastrin-stimulierte H^+ -Sekretion wird im Unterschied zu Cimetidin sowohl durch Atropin als auch nach Pirenzepin im wesentlichen über eine Volumenreduktion gehemmt, wobei Pirenzepin bezogen auf Gewichtsbasis 10-fach höher dosiert werden muß als Atropin. Tierexperimentell sind die Unterschiede noch wesentlich größer. Die ED_{50} beträgt für die

H⁺-Sekretion der Ratte nach subcutaner Injektion für Atropin 16 ug/kg und für Pirenzepin 0,79 mg/kg (Jennewein, 1979). Während Cimetidin nahezu keine Beeinflussung der K⁺-Konzentration zeigt, weist Pirenzepin die für Anticholinergica typische Hemmung der K⁺-Konzentration in gleicher Weise wie Atropin auf (Hirschowitz, 1969). In Kombination mit H₂-Blockern führt Pirenzepin ähnlich wie Methanthelinbromid oder Propanthelin zu einer Wirkungssteigerung und Wirkungsverlängerung bezogen auf die H⁺-Sekretion. Dies gilt sowohl für die Kombination mit Metiamid als auch für Cimetidin und Ranitidin (siehe dazu auch 5.3.), wobei für Pirenzepin nur Daten in Kombination mit Cimetidin und Ranitidin vorliegen. Vergleichende Untersuchungen zur Sekretionshemmung anticholinerg wirkender Medikamente - Methanthelinbromid und Pirenzepin - in Kombination mit Cimetidin liegen in der Literatur bisher nicht vor. Der wichtigste Hinweis auf die antimuscarinische Natur der Pirenzepinwirkung ist die dem Atropin vergleichbare Hemmung der durch elektrischen Vagusreiz induzierten Säuresekretion. Während die Cimetidinwirkung gegen Null geht, wenn die vagal-induzierte Säuresekretion das Ausmaß der Pentagastrin-stimulierten Sekretion erreicht, hemmen sowohl Atropin als auch Pirenzepin die Vagus-stimulierte Sekretion um 45 %, auch wenn die Vagusstimulation mehr als 50 % der Pentagastrin-stimulierten Sekretion erreicht. Klinisch-experimentelle Hinweise, die für Pirenzepin im Unterschied zu anderen Anticholinergica unterschiedliche Affinitätskonstanten für Subklassen muscarinischer Rezeptoren belegen, wie sie von HAMMER experimentell durch Rezeptorbindungsstudien gezeigt werden konnten (Hammer, 1980), sind möglicherweise die Unterschiede in der Beeinflussung der Herzfrequenz, der Speichelsekretion und der Motilität, die bei unseren Untersuchungen nach Atropin, nicht jedoch nach Pirenzepin, zu einer Störung des Burge-Testes führte (siehe auch Stacher, 1979).

Während bei akuter Medikation nach den Untersuchungen STOCKBRÜGGER's durch Dosisverdopplung von 25 mg auf 50 mg keine sichere Wirkungssteigerung nachweisbar war (Stockbrügger, 1979), ließ sich durch eine Dauermedikation mit 2 x 50 mg Pirenzepin die Wirkung im Vergleich zur akuten Gabe deutlich steigern. Bei der von uns ebenfalls untersuchten Dauermedikation mit 2 x 25 mg Pirenzepin ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen. Als Ursache für die Wirkungssteigerung nach 3 - 7-tägiger Therapie mit 2 x 50 mg muß neben der unvollständigen und stark schwankenden Resorption des Pirenzepins, die zwischen 8,4 und 46,5 % liegt ($\bar{x} = 19,8 \%$) die Kumulation der Substanz innerhalb mehrerer Tage diskutiert werden (Bozler, 1980, Hammer, 1979).

STOCKBRÜGGER konnte zeigen, daß konstante Plasmaspiegel erst 40 - 50 Stunden nach Beginn der Therapie mit 2 x 25 oder 2 x 50 mg Pirenzepin erreicht werden (Stockbrügger, 1979). Die gleichen Autoren beobachteten bei Plasmaspiegeln von 44 ng/ml (25 mg p.o.) und 172 ng/ml (50 mg p.o.) eine vergleichbare Hemmung der Säuresekretion. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 9 - 11 Stunden bleiben Plasmaspiegel zwischen 30 - 50 ng/ml über mehrere Tage nachweisbar, während die Sekretionshemmung nach 25 mg p.o. basal nur 105 Minuten beträgt und auch nach Dauermedikation mit 2 x 50 mg 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme keine signifikante Hemmwirkung mehr nachweisbar ist. Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen Plasmaspiegeln und peripherer Wirkung, deren Ursache bisher nicht geklärt ist. Diese Befunde werden noch durch die Beobachtungen der nächtlichen H^+ -Sekretion unterstützt. Auch hier war sowohl bei den Ulkuspatienten als auch bei der Patientin mit Zollinger-Ellison-Syndrom nur in der ersten Nachthälfte eine Sekretionshemmung nachweisbar. Bisher liegen systematische Untersuchungen zur Hemmung der nächtlichen H^+ -Sekretion nach Gabe von Anticholinergica nicht vor. POUNDER und Mitarbeiter untersuchten bei 4 Patienten die Wirkung von Atropin (0,6 mg p.o. vor den Mahlzeiten und

zur Nacht), Cimetidin und Atropin plus Cimetidin auf die 24-Stunden-Azidität und die nächtliche H^+ -Sekretion ohne Vorbehandlungsphase und ohne Nachweis der Wirksamkeit der gewählten Atropindosierung. Im Vergleich zur Placebogabe zeigte Atropin sogar einen geringen, wenn auch nicht signifikanten Anstieg der nächtlichen Säuresekretion, der auch bei der Kombination mit Cimetidin im Vergleich zur alleinigen Cimetidingabe nachweisbar war, ein Befund vergleichbar den Beobachtungen von NICOL aus dem Jahre 1939 (Pounder, 1977, Nicol, 1939).

Die bisherigen Untersuchungen der Serumgastrinspiegel nach akuter und chronischer Gabe von Pirenzepin sind uneinheitlich. Übereinstimmend führt die einmalige Gabe sowohl unter basalen als auch stimulierten Bedingungen zu keiner signifikanten Änderung (Londong, 1979). Nach 1-wöchiger Therapie mit 2 x 25 mg/die waren die Peptone-stimulierten Serumgastrinwerte signifikant erhöht, ein Befund, der nach Therapie mit 2 x 50 mg/die nicht bestätigt werden konnte. Unter dieser Medikation lagen die Basalwerte nach Dauermedikation höher. TATSUTA und Mitarbeiter fanden dagegen nach akuter Gabe von 50 mg Pirenzepin einen signifikanten Abfall des Serumgastrins, 12 Stunden nach Absetzen einer Dauermedikation von 2 x 50 mg waren basale und postprandiale Werte erhöht (Tatsuta, 1981).

Auch BONFILS berichtete 1979 über eine dosisabhängige Senkung der Serumgastrinwerte beim Hund, Befunde, die bisher nicht bestätigt wurden (Bonfils, 1979).

Nach niedrig dosierter Atropingabe läßt sich ebenfalls eine Stimulation der Gastrinfreisetzung bei Insulinhypoglykämie und Scheinfütterung zeigen, wobei als Ursache eine Blockade der inhibitorischen cholinergen Fasern, die die Gastrinfreisetzung steuern, diskutiert wird (Feldman, 1979, Faroog, 1975). Ein ähnlicher Mechanismus wird für den Gastrinanstieg nach proximal selektiver Vagotomie diskutiert, wobei der Wegfall hemmender Fasern nach Durchtrennung der Vagusäste

als Ursache angenommen wird (Fritsch, 1979). Dieser Mechanismus könnte auch für die von uns und TATSUTA beobachtete Stimulation der Gastrinfreisetzung verantwortlich sein, wobei dann bei niedriger Pirenzepindosierung (2 x 25 mg/die - 12 Stunden nach Therapieende) eine Blockade inhibitorischer Fasern diskutiert werden muß (Tatsuta, 1981). Von den übrigen gastrointestinalen Hormonen werden pankreatisches Polypeptid und Enteroglukagon supprimiert, Insulin, Glukagon, Gastric Inhibitory Polypeptide, Neurotensin, Vasoactive Intestinal Polypeptide, Somatostatin und Motilin zeigen sowohl unter basalen wie stimulierten Bedingungen keine wesentlichen Änderungen (Arnold, 1979, Heller, 1979, Londong, 1979, El-Sabbagh, 1980).

4.3. Kombinationstherapie mit H_2 -Rezeptor-Antagonisten und Anticholinergica

Legt man das von LORENZ vorgeschlagene Modell der Steuerung der Magensekretion mit der zentralen Rolle des Histamins und die von der Arbeitsgruppe um SACHS an isolierten Belegzellen und Drüenschläuchen erarbeiteten Befunde zugrunde, so findet sich neben dem H_2 -Rezeptor auch ein cholinergischer Rezeptor an der Belegzelle, der ebenso wie die Gastrinantwort durch Histamin und Calcium beeinflusst wird (Lorenz, 1975, Berglin, 1980a + b). Die Frage eigenständiger Gastrinrezeptoren wird gegenwärtig kontrovers diskutiert (Levine, 1980). Das Vorliegen unterschiedlicher Rezeptoren erklärt die tierexperimentell erhobenen Befunde, daß die cholinergisch stimulierte H^+ -Sekretion im Vergleich zur Histamin- und Pentagastrin-stimulierten Säuresekretion durch H_2 -Blocker (Metiamid und Cimetidin) geringer hemmbar ist (Brimblecombe, 1975, Parsons, 1977). Die bei der elektrischen Vagusstimulation erhobenen Befunde stützen klinisch-experimentell das Konzept cholinergischer Rezeptoren, wobei der Vagus sowohl die Belegzelle über einen cholinergen Rezeptor direkt als auch indirekt über eine Wirkung, z.B. an der Mastzelle, mit Histaminfreisetzung und damit über den H_2 -Rezeptor stimuliert. Entsprechend dem Konzept, daß beide Rezeptoren sich gegenseitig beeinflussen, wird die Empfindlichkeit der Belegzelle gegenüber dem H_2 -Rezeptor gemindert, wenn die Stimulation über den cholinergen Rezeptor ausfällt. Bei Verdrängung der Agonisten Histamin und Acetylcholin von ihren Rezeptoren, z.B. durch Pharmaka, kommt es nicht zur additiven, sondern zu einer potenzierenden Hemmung der Belegzellsekretion, wie die Befunde unter Kombinationstherapie mit Cimetidin plus Methanthelinbromid bzw. Pirenzepin zeigen konnten. Tierexperimentell wiesen VENABLES und Mitarbeiter an Katzen, die mit Pentagastrin stimuliert wurden, nach, daß die Kombination aus Metiamid und Atropin über einen rein additiven Effekt, entsprechend der Einzelwirkung der Präparate, hinaus die Hemmwirkung

potenziert (Thompson, 1975). Die Arbeitsgruppe um WORMSLEY konnte 1975 erstmals am Beispiel der Kombination von Atropin und Metiamid zeigen, daß die basale und nächtliche H^+ -Sekretion im Vergleich zur alleinigen Metiamidgabe stärker und langfristiger gehemmt wurde (Thjodleifsson, 1975), ein Befund, den die gleiche Arbeitsgruppe auch für die Kombination Cimetidin plus Poldine, eine quarternäre Ammoniumverbindung mit langer Wirkungsdauer nachweisen konnte (Saunders, 1977). Dabei fanden die Autoren keinen Wirkungsunterschied in der Hemmung der Nachtsekretion zwischen 200 mg und 400 mg Cimetidin (71 % gegenüber 66 % Hemmung). Bei beiden Dosierungen führte die zusätzliche Gabe von 4 mg Poldine - die Autoren nehmen zur Frage der sekretionshemmenden Wirkung dieser Dosierung keine Stellung - zu einer Wirkungssteigerung (87 % bzw. 77 % Hemmung). POUNDER fand ebenfalls keine Wirkungssteigerung nach Dosisverdopplung (Pounder, 1975), bei Kombination mit insgesamt 2,4 mg Atropin beobachtete er jedoch - wie bereits beschrieben - statt einer zusätzlichen Hemmung eine allerdings nicht signifikante Zunahme der Nachtsekretion (Pounder, 1977). BARBEZAT konnte nach Kombination von Metiamid (200 mg) und Propanthelin, ebenfalls eine quarternäre Ammoniumverbindung, die in einer Dosierung von 30 mg p.o. sowohl die basale als auch die Pentagastrin-stimulierte Sekretion hemmte, eine Zunahme der Hemmwirkung belegen (Barbezat, 1976).

Die Arbeitsgruppe um FORDTRAN fand in systematischen Untersuchungen mit "optimal effektiver Anticholinergicadosierung", daß die Nahrungs-stimulierte Sekretion in gleicher Weise durch 15 mg Propanthelin gehemmt wird wie durch die "optimal effektive Dosis", gemessen an den Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen. Die Kombination aus 300 mg Cimetidin plus 15 mg Propanthelin zeigte die ausgeprägteste Hemmung der H^+ -Sekretion, wobei im Unterschied zu den Einzeldosierungen auch eine Zunahme der Hemmdauer erkennbar war (Richardson, 1975a + b, Feldman, 1977). Die gleiche Autorengruppe konnte bei der Bestimmung der H^+ -Konzentration über 24 Stunden bei 4 verschiedenen

Therapieregimen, wobei Cimetidin in doppelter Dosierung (4 x 600 mg) in der Standarddosierung (4 x 300 mg) plus Anticholinergicum (4 x 5 mg Clidiniumbromid), in Kombination mit einem Antazidum und in Kombination mit einem Antazidum und einem Anticholinergicum gegeben wurde, zwar nur geringe Wirkungsunterschiede in den einzelnen Therapiegruppen nachweisen. In der Therapieempfehlung geben sie jedoch der Dreierkombination den Vorzug (Peterson, 1979).

BLACKWOOD und NORTHFIELD fanden für die Kombinationstherapie nur bei einer Dosierung von 200 mg Cimetidin plus 8 mg Poldine im Vergleich zur alleinigen Cimetidingabe eine Wirkungssteigerung bei Bestimmung der nächtlichen H^+ -Sekretion. Die Dosierungen 400 mg, 400 mg + 8 mg Poldine, 800 mg und 800 mg + 8 mg Poldine zeigten keinen Wirkungsunterschied. Veränderungen der Cimetidinblutspiegel wurden bei der kombinierten Medikamentengabe nicht beobachtet (Blackwood, 1977).

Der therapeutische Einsatz der kombinierten Medikation wurde besonders eindrucksvoll bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom gezeigt. In unserem eigenen Krankengut konnten die Ulcera in allen Fällen nach vorheriger sorgfältiger sekretionsanalytischer Untersuchung mit Bestimmung der optimalen Therapieform zur Abheilung gebracht werden, wobei auch bei diesen Patienten der fehlende Effekt einer Dosisverdopplung nachweisbar war (Fritsch, 1978, Hausamen, 1977). FORDTRAN und Mitarbeiter konnten beim Zollinger-Ellison-Syndrom für Metiamid plus Anticholinergicum ebenfalls eine Wirkungssteigerung und -verlängerung von 3 auf 4,5 Stunden zeigen (Richardson, 1975b). McCARTHY berichtete über gute Ergebnisse einer kombinierten Gabe von H_2 -Blockern plus Anticholinergicum, wobei er auf die Notwendigkeit wiederholter Sekretionsanalysen unter Therapie bei Verdacht auf Therapieversager hinweist (McCarthy, 1978). Ebenso wie für Methanthelinbromid konnte auch für Pirenzepin eine Wirkungssteigerung gezeigt werden, sowohl bezogen auf das Ausmaß als auch die Zeitdauer der Hemmung. Der Effekt war in einer Dosierung von 25 mg Pirenzepin dem von 50 mg Methan-

thelinbromid vergleichbar. Bei allen 6 Ulkuspatienten, bei denen die Messung der Nachtsekretion durchgeführt wurde und die unter einer mehrwöchigen (6 - 8 Wochen) Therapie mit Cimetidin in der üblichen Dosierung keine Abheilungstendenz zeigten, konnte durch die zusätzliche Gabe von 2 x 50 mg Pirenzepin/die Beschwerdefreiheit und Heilung innerhalb 4 - 6 Wochen erreicht werden. Die Gruppe um BONFILS berichtete über 4 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom, bei denen die Kombination von Cimetidin und Pirenzepin ebenfalls zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden Sekretionshemmung führte, wobei Cimetidindosen zwischen 2,4 - 3,2 g/die verabreicht wurden. Die Pirenzepindosierung betrug 72 mg/die i.m. (Mignon, 1980).

Während bei den Ulkuspatienten die Nachtsekretion durch Kombination von Ranitidin und Pirenzepin zusätzlich hemmbar war, ließ sich dieser Effekt bei der Patientin mit Zollinger-Ellison-Syndrom und der "stimulierten" Sekretion nicht darstellen. Das Beschwerdebild konnte jedoch ebenfalls durch Cimetidin plus 2 x 50 mg Pirenzepin deutlich gebessert werden. Nach Einsetzen von 2 x 150 mg Ranitidin plus 2 x 50 mg Pirenzepin heilten die Ulcera auch in diesem Fall vollständig ab.

LONDONG und Mitarbeiter konnten ebenso wie für Cimetidin auch für Ranitidin bei niedrig dosierter intravenöser Medikamentengabe (0,6 mg Ranitidin/kg i.v.) durch Kombination mit Pirenzepin (0,15 mg/kg i.v.) eine Steigerung und Verlängerung der Sekretionshemmung während Peptone-Stimulation zeigen (Londong, 1980, Londong, 1981). Aufgrund unserer eigenen Befunde muß jedoch angenommen werden, daß der von den Autoren beschriebene Effekt bei ausreichend hoher Ranitidindosierung nicht mehr erreichbar ist, da dann Ranitidin allein zu einer maximalen Sekretionshemmung führt.

Auch unter Berücksichtigung der Rezeptortheorie bleiben Frage zum Wirkungsmechanismus der kombinierten Medikamentengabe offen. Höhere Plasmaspiegel traten unter gleichzeitiger Anticholinergicagabe nicht auf (Blackwood, 1977). Untersuchungen zur Absorption bei kombinierter Medikamentengabe

liegen nicht vor. Möglicherweise kommt es über eine Beeinflussung der intestinalen Motilität zu einer verzögerten Aufnahme der H_2 -Blocker, wie dies für Hydrochlorothiazid und Paracetamol gezeigt werden konnte (Beermann, 1978, Nimmo, 1973). Die Transitzeit wird nach 4 x 15 mg Propanthelinbromid/die von 39 auf 94 Minuten verlängert (Duane, 1980). Ähnliche Befunde konnten auch für Nitrofurantoin, Riboflavin (Jaffe, 1975) und für Digoxin gezeigt werden, wobei lediglich beim Digoxin erhöhte Serumspiegel geschrieben wurden (Manninen, 1973). Gegen eine Änderung der Absorption als Ursache für die Wirkungsverlängerung sprechen Befunde, die den Effekt auch nach intravenöser Medikamentengabe zeigen konnten (Londong, 1980). Auch eine Hemmung der Histaminfreisetzung durch Anticholinergica mit Potenzierung und Verlängerung der Wirkung der H_2 -Blocker am Rezeptor könnte die beobachteten Wirkungen erklären.

4.4. Intraoperative elektrische Vagusreizung

Durch Modifikation der von BURGE 1964 zur Vollständigkeitskontrolle der Vagotomie eingeführten elektrischen Vagusstimulation mit intragastrischer Druckmessung ist es erstmals möglich geworden, beim Menschen selektiv die vagal-induzierte Säuresekretion zu messen (Burge, 1958). Umfangreiche systematische tierexperimentelle Untersuchungen zur elektrischen Vagusstimulation wurden 1942 von UVNÄS vorgelegt, der nach Freipräparation und Durchtrennung der cervikalen Vagi die peripheren Äste stimulierte (Frequenz 1/sec, 0,1 - 3 mA, Wechselstrom 40 Hz/sec). Die Untersuchungen wurden an Katzen und Hunden durchgeführt, wobei zahlreiche operative Modifikationen systematisch untersucht wurden. Die in der Zusammenfassung gezogenen Schlußfolgerungen sollen im Wortlaut aufgeführt werden, da sie durch die heute möglichen Untersuchungsmethoden voll bestätigt werden:

"Evidence is presented in favour of the view that the cephalic phase of gastric secretion is controlled by a combined neuro-humoral mechanism identical in principle with that of the gastric phase. The pyloric region plays a major part in this mechanism.

A secretagogue agent is liberated from the pyloric region into the blood stream during vagus stimulation, as shown in cross-circulation experiments.

A secretagogue factor can be extracted from pyloric mucosa of cats and dogs. The extracts have been tested on animals with their pyloric region cocainized or resected. These tests indicate that

- a) by intravenous injection of the extract alone only a very slight secretion follows
- b) by intravenous injection of the extract during concomitant stimulation of the vagi an abundant secretion occurs.

The extracted mucosal factor is not histamine." (Uvnäs, 1942).

Die von UVNÄS angewandte Stimulationstechnik mit Durchtrennung des cervikalen Vagus und Reizung der efferenten Fasern erfaßt zentrale Einflüsse nicht. TANSY und Mitarbeiter

konnten zeigen, daß beim Hund die Reizung der centralen Vagi zur Stimulation eines neutralen, stark schleimigen Sekretes führt (Tansy, 1968). Zwar liegen inzwischen zahlreiche, vorwiegend an Hunden erhobene Daten vor, die zeigen, daß nach elektrischer Stimulation der durchtrennten peripheren Vagusäste das Serumgastrin und die Säuresekretion ansteigen, Untersuchungen, die denen vergleichbar sind, die in der vorliegenden Arbeit am intakten Nerven durchgeführt wurden, fehlen bisher (Lefebvre, 1978, Lanciault, 1975, Übersicht siehe Klempa und Becker, 1977).

ALLGÖWER und Mitarbeiter prüften tierexperimentell die beim Burge-Test angewandte Methode einmal zur Frage der Erschöpfbarkeit der Stimulation und zum anderen zur Frage der isolierten Vagusreizung (Schultheiss, 1969). Die Autoren prüften allerdings nur den Vaguseinfluß auf die Druckmessung.

In Übereinstimmung mit den Befunden von BLAIR und Mitarbeitern und unseren eigenen Ergebnissen am Menschen fand sich keine Abnahme der Erregbarkeit (Blair, 1959). Die Reizung des Vagus-freien Oesophagus zeigte keinen Druckanstieg, so daß eine selektive Vagusstimulation als gesichert gelten kann, zumal nach Vagotomie der Druckanstieg ausbleibt. Der nach intraoperativer elektrischer Vagusstimulation beschriebene Gastrinanstieg wurde von BECKER ebenfalls beobachtet (Klempa, 1977). Da die zum Antrum führenden Fasern bei der proximal selektiven Vagotomie erhalten bleiben, bleibt bei "postoperativ" durchgeführter Stimulation der Gastrinanstieg ebenfalls erhalten, die H^+ -Sekretion wird jedoch deutlich reduziert. Die bei einem Teil der Patienten beobachteten postoperativ konstant erhöhten Gastrinwerte sind nicht, wie häufig diskutiert wird, Ausdruck einer fehlenden Rückkopplung durch die reduzierte H^+ -Sekretion, sondern wahrscheinlich bedingt durch die Durchtrennung jener Fasern, die einen hemmenden Einfluß auf die G-Zelle ausüben (Fritsch, 1979). BROOKS und BAUER konnten an Katzen eine ausgeprägte Hemmung der durch elektrische Vagusstimulation ausgelösten H^+ -Sekretion durch Metiamid nachweisen, wobei das Versuchs-

protokoll keine Vergleiche mit unserer Versuchsanordnung zuläßt (fehlende Pentagastrin-Stimulation präoperativ, Untersuchungen an durchtrennten Vagi) (Bauer, 1976). Überraschenderweise beobachteten die Autoren einen erheblichen Pepsinanstieg nach Metiamidgabe. Die hier in Zusammenhang mit der chirurgischen Klinik erhobenen Befunde erlauben die Schlußfolgerung, daß mit der intraoperativen elektrischen Vagusstimulation ein Verfahren zur Verfügung steht, welches einmal die Messung des isolierten Vaguseinflusses auf die Säuresekretion und die Gastrinfreisetzung erlaubt und zum anderen die Erfassung medikamentöser Angriffspunkte bei der Sekretionshemmung ermöglicht, wie am Beispiel des Pirenzepins und Cimetidins gezeigt werden konnte.

5. Alternative Möglichkeiten in der Therapie des Ulcus pepticum

5.1. Prognose und Verlauf des peptischen Ulkusleidens

Das Ulkusleiden ist gekennzeichnet durch einen schubweisen Verlauf, wobei die Prognose bestimmt wird durch die Beurteilung

- a) des akuten Schubes
- b) der Rezidivrate und Langzeitprognose
- c) des Auftretens von Komplikationen

Zu a) Bisher liegen nur wenig Untersuchungen zum Spontanverlauf der Ulkuskrankheit vor. BLUM konnte zeigen, daß die Ergebnisse einer konservativen Ulkustherapie mitbestimmt sind durch die Spontanheilungsrate (Blum, 1978) (Abb. 86). SCHEURER und Mitarbeiter beobachteten in ihrem Berner Patientengut unter "Placebo"-Therapie nach 6 Wochen in 83,3 % der Magenulcera und in 73,3 % der Duodenalulcera eine Abheilung. Unter stationären Bedingungen fanden MALCHOW und Mitarbeiter in der Placebogruppe nach 3-wöchiger Therapie eine Abheilungsrate von 52,9 % (Scheurer, 1977, Malchow, 1978). In unserer eigenen Multicenterstudie heilten 62,5 % während des stationären Aufenthaltes unter Placebomedikation innerhalb von 3 Wochen ab (Scholten, 1982). Ähnlich hohe Abheilungsraten wurden innerhalb der Placebogruppen kontrollierter Ulcus duodeni-Studien in der Schweiz, Norwegen und den USA berichtet (Peter, 1978, Binder, 1978, Semb, 1976). Für England, Schweden, Italien und Südafrika sind die Zahlen deutlich ungünstiger mit einem Mittel von 20 - 30 % (Bank, 1976, Gray, 1977, Bodemar, 1977, Bianchi Porro, 1979).

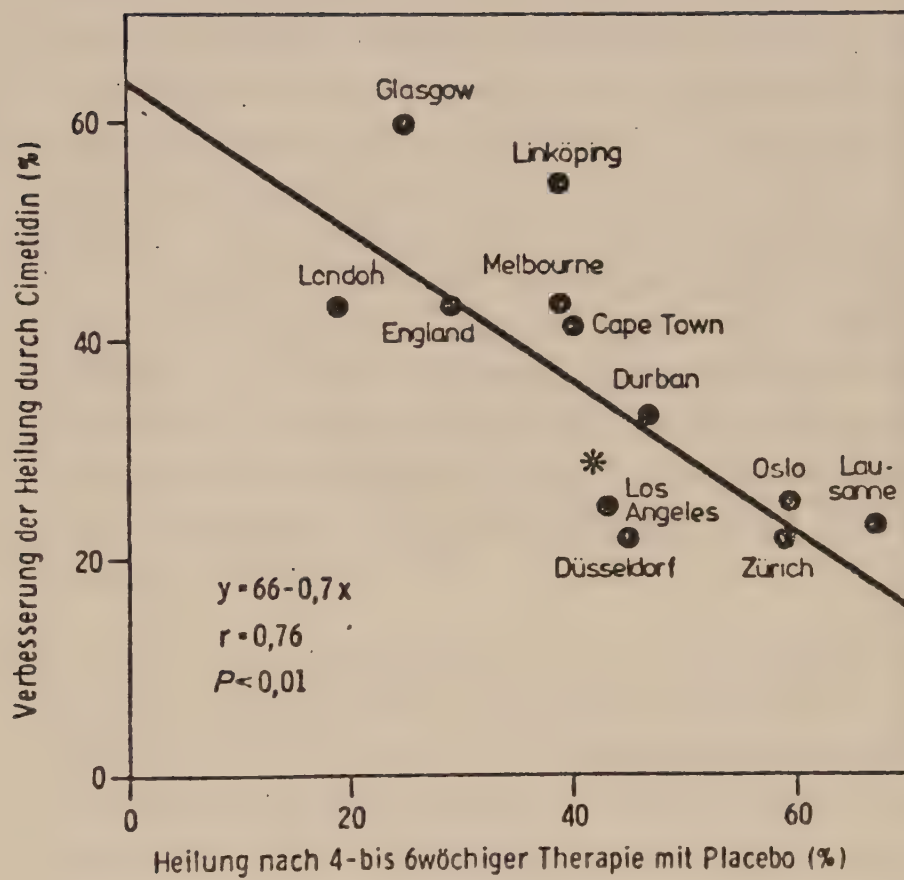


Abb. 86: Verbesserung der Ulkusheilung unter Cimetidin
im Vergleich zur Placebo-Medikation (nach Blum 1978)

Zu b) Retrospektive wie prospektive Untersuchungen des natürlichen Krankheitsverlaufes - dabei wurden die einzelnen Ulkusschübe jeweils behandelt - zeigen, daß die peptische Ulkuserkrankung einen langfristigen Verlauf von mindestens 10 - 15 Jahren nimmt. Etwa 70 % aller Patienten erkranken mindestens einmal an einem Rezidivulkus (Krag, 1966, Krause, 1963), wobei auch hier die geographisch bedingten Unterschiede in Bezug auf die Rückfallneigung beträchtlich sind (Blum, 1978). FRY beobachtete 1964, daß die Symptomatik der peptischen Ulkuskrankheit ca. 8 Jahre nach Diagnosestellung einen Gipfelpunkt erreicht und im Mittel nach 10 Jahren abklingt (Fry, 1964). Dieser Verlauf wurde durch die medikamentöse Therapie nicht beeinflusst. GREIBE fand bei einer Studie an 227 Patienten mit einem Ulcus duodeni, die über 13 Jahre nachbeobachtet werden konnten, eine Mortalität von 22 %, vergleichbar der Allgemeinbevölkerung, wobei die höchste Mortalitätsrate innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung bestand (Greibe, 1977).

Zu c) KRAUSE und LITTMANN konnten bei stationär über 3 - 6 Wochen medikamentös behandelten Patienten nachweisen, daß nur 6 - 7 % aller Patienten während des ersten Ulkusschubes oder während eines zunächst unkomplizierten Rezidivs einer chirurgischen Behandlung zugeführt werden mußten (Krause, 1963, Littmann, 1971). BONNEVIE fand bei 235 Todesfällen unter 1905 Patienten mit einem Ulcus pepticum - die Gesamtbevölkerung betrug ca. 500 000 -, daß in 10 % der Todesfälle das Ulkusleiden als primäre Todesursache angesehen werden mußte, von denen die Hälfte kurz zuvor operiert wurde. Haupttodesursachen waren neben den postoperativen Komplikationen Perforation und Blutung (Bonnievie, 1977). Als Operationsmethode war in allen Fällen eine Magenteilresektion durchgeführt worden.

5.2. Aspekte medikamentös-konservativer Therapie

Neben der Hospitalisation, die sowohl beim Ulcus ventriculi als auch beim Ulcus duodeni zu einer beschleunigten Abheilung führt (Doll, 1952, Landecker, 1976), gibt es eine Fülle medikamentöser Therapieverfahren mit unterschiedlichen Angriffspunkten, die sich entsprechend ihrem globalen Wirkungsmechanismus aufteilen lassen in Präparate, die die aggressiven Faktoren beeinflussen wie Antazida, Anticholinergica, H_2 -Rezeptor-Antagonisten und Sekretin. Eine weitere Gruppe umfaßt Substanzen, die cytoprotektive Faktoren unterstützen. Dazu zählen das Carbenoxolon-Natrium und die Prostaglandine. Zur dritten Gruppe gehören die Filmbildner, von denen kolloidales Wismut und sulfatierte Disaccharide bereits therapeutisch eingesetzt werden. Eine letzte Gruppe umfaßt Substanzen mit noch hypothetischem Angriffspunkt, wobei zentral nervöse Mechanismen und eine Beeinflussung des Gastrinrezeptors an der Belegzelle diskutiert werden (nach Arnold, 1981).

5.2.1. Therapie mit Antazida

Nach Einführen der H_2 -Blocker kam es überraschenderweise zu einer Renaissance der Antazida, die jetzt erstmals in kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit in der Ulkustherapie überprüft wurden. Die Wirkung einer Antazidatherapie wird bestimmt durch die sezernierte Säuremenge, die verabreichte Pufferkapazität, Interaktionen mit der Nahrung, Einnahmezeitpunkt und möglicherweise auch durch den sogenannten "acid rebound" (Holtermüller, 1977). In klinischen Studien konnten PETERSON und IPPOLITI die Wirksamkeit einer hochdosierten Antazidatherapie mit 1000 mval/24 h bei der peptischen Ulkuskrankheit belegen (Peterson, 1977, Ippoliti, 1978).

WEINGART und KUNERT beobachteten auch bei einer niedrigeren Dosierung von 550 mval/die einen positiven, dem Cimetidin vergleichbaren Effekt, wobei das angewandte Calciumcarbonat-

haltige Antacidum und das Aluminium-Magnesium-Hydroxid-haltige Antacidum in ihrer Wirkung gleichwertig waren (Weingart, 1981). Lokale Nebenwirkungen der Antazidatherapie sind Störungen der Darmmotorik mit Obstipation (Aluminium-Hydroxid) oder Diarrhoe (Magnesium-haltige Antazida), wobei die immer wieder angeführte obstipierende Wirkung Calcium-carbonat-haltiger Antazida nie objektiviert wurde (Übersicht siehe Clemens, 1977). Adsorption, Ausfällung und Resorptionsänderungen anderer Substanzen (Tetracycline, Digitalis, Dicumarole u.a.) zählen ebenfalls zu den lokalen Nebenwirkungen. Systemische Effekte sind die Gefahr einer Alkaloseentstehung, früher vorwiegend nach Natriumbicarbonat beobachtet, erhöhte Spiegel von Magnesium, Aluminium und Calcium, sowie fraglich auch der "acid rebound" und die Gastrinstimulation (Ewe, 1980).

Untersuchungen zur Rezidivprophylaxe peptischer Ulcera mit Antazida liegen bisher nicht vor.

5.2.2. Möglichkeiten der Ulkustherapie mit Sekretin

Durch die Stimulation der Bikarbonatsekretion, die Hemmung der H^+ -Sekretion und die Senkung des Serumgastrinspiegels zeigt Sekretin sowohl protektive als auch aggressionshemmende Eigenschaften. Tierexperimentell ließ sich durch kontinuierliche Sekretingabe und durch die Depotpräparation eine antiulcerogene Wirkung sichern (Konturek, 1968, Schleyerbach, 1973). Die Arbeitsgruppe um HÖJ berichtete 1973 über Untersuchungen zur Wirkung einer niedrig dosierten subcutanen Sekretininjektion auf den Ulkusschmerz (Höj, 1973).

Es wurden 37,5 klinische Einheiten eines gereinigten, natürlichen Sekretins als Einzeldosis an 2 Tagen verabreicht. Als Vergleichsinjektion erhielten die Patienten eine Kochsalzinjektion. 11 der 15 Patienten mit Ulcus duodeni gaben ein Nachlassen der Schmerzsymptomatik an, bei 4 Patienten zeigte sich kein Effekt. Nach der Kochsalzinjektion gaben 6 der 15 Patienten eine Befundbesserung an, die Unterschiede

ließen sich statistisch nicht sichern. Die Arbeitsgruppe um HENN berichtete 1975 über die Therapie des Ulcus duodeni mit synthetischem Sekretin, wobei die Patienten 333 ug (= 1.300 KE) 4-stündlich über 10 Tage erhielten (Henn, 1975). Die Behandlung erfolgte an 13 hospitalisierten männlichen Patienten. Die Abheilungsraten waren sowohl in der Sekretin- als auch der Placebogruppe ähnlich, bei 6 der 7 Patienten der Sekretingruppe fanden sich asymptomatische Erhöhungen der Serum- und Urinamylase. Wegen der unterschiedlichen Zielsetzung der ersten Studie und der unterschiedlichen Dosierung und Wirkungsdauer der verabreichten Sekretinpräparationen sind die vorgenannten Ergebnisse mit der jetzt vorgelegten Studie nicht vergleichbar. Die von uns gewählte Sekretindosierung und Applikationsart zeigte keine der von HENN beschriebenen Nebenwirkungen. PETERSEN und Mitarbeiter fanden bei Ratten nach hochdosierter subcutaner Gabe eines Depot-Sekretins (25 ug/kg alle 8 Stunden über 15 Tage) eine Zunahme des Pankreasgewichtes um 9 % und eine geringe Abnahme der basalen Bikarbonatsekretion (Petersen, 1978, Solomon, 1980). Histologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. DEMLING konnte im Rahmen einer Pilotstudie nach 4-wöchiger Therapie mit Depot-Sekretin in einer Dosierung von 10 KE/kg 2 x pro die in der ersten Woche, danach über 3 Wochen 1 x pro die subcutan weder eine Änderung der Säuresekretion noch eine Änderung der Pankreassekretion nachweisen (Demling, 1975). Die von dieser Arbeitsgruppe berichteten positiven Ergebnisse - bei allen drei Patienten waren die Ulcera innerhalb von 3 Wochen abgeheilt - konnte unsere Arbeitsgruppe im Rahmen der Pilotstudie an 12 Ulkuspatienten bestätigen, wobei insbesondere das gute Ansprechen der Ulkussymptomatik unter der Therapie auffallend war. Sechs der neun kontinuierlich mit Depot-Sekretin behandelten Patienten zeigten 14 Tage nach Therapiebeginn eine völlige Abheilung der Ulcera, alle Patienten waren ein bis zwei Tage nach Therapiebeginn beschwerdefrei. Im Rahmen der Multicenterstudie konnten diese ermutigenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. In den mit

Sekretin behandelten beiden Patientengruppen heilten 68,1 % (32/47) der Ulcera innerhalb von 3 Wochen ab, 31,9 % (15/47) waren deutlich gebessert. In der Placebogruppe heilten 62,5 % (15/24) innerhalb von 3 Wochen ab, 37,5 % (9/24) waren weiter nachweisbar.

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges im Rahmen einer Studie ist die Kenntnis des Spontanverlaufes der Erkrankung unter den gewählten Bedingungen unerlässlich. Die Entwicklung der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten und ihre Einführung in die Ulkustherapie hat zu einer Vielzahl therapeutischer kontrollierter Studien geführt und die Kenntnis über die Spontanheilung des Ulcusleidens sowie die therapeutische Beeinflussbarkeit bei unterschiedlichen Regimen erweitert (Binder, 1978, Malchow, 1978, Peter, 1978, Peterson, 1977). Übereinstimmend liegt die Abheilungsrate in den Therapiegruppen nach 4 Wochen bei 70 - 80 %, in den Placebogruppen zwischen 20 - 50 % (Blum, 1978). MALCHOW und Mitarbeiter beobachteten unter stationären Bedingungen in ihrer Cimetidin-Studie nach 3-wöchiger Therapie eine Abheilungsrate von 69,7 % (23/33) in der Cimetidingruppe, die Placebogruppe zeigte eine Abheilungsrate von 52,9 % (18/34). Die Unterschiede waren nach 3 Wochen nicht signifikant (Malchow, 1978). Die in der Depot-Sekretin-Studie gefundenen Ergebnisse sind denen der Tübinger Arbeitsgruppe und der von Peter durchgeführten Multicenterstudie vergleichbar (Malchow, 1978, Peter, 1978).

Zusammenfassend läßt sich aufgrund der vorliegenden Befunde eine schnellere Abheilung des Ulcus duodeni nach 3-wöchiger Depot-Sekretin-Therapie im Vergleich zur Placebogabe nicht sichern. Die Ergebnisse sind vergleichbar der unter Cimetidin erreichten Abheilungsrate und werden durch die hohe spontane Abheilungsquote des Ulcus duodeni in Deutschland beeinflusst. Als nachteilig für die Sekretinmedikation müssen die parenterale Applikationsform und die zur Behandlung eines relativ gutartigen Leidens hohen Kosten berücksichtigt werden. Als Vorteil muß angeführt werden, daß Sekretin ein körpereigenes Hormon darstellt, dem wahrscheinlich eine

physiologische Bedeutung bei der Neutralisation sauren Magensaftes zukommt.

Während zur Therapie des unkomplizierten peptischen Ulkuseleidens mit den Antazida und H_2 -Blockern wirksame, oral verabreichbare und relativ preiswerte Präparate zur Verfügung stehen, ist die Prophylaxe und insbesondere die Therapie blutender Ulcera, erosiver Veränderungen und Streßulcerationen weiterhin problematisch. Auf Grund jünster Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen scheint Sekretin als Dauerinfusion gegeben einen günstigen therapeutischen Effekt zu zeigen (Rothmund, 1982, Becker, 1980, Gyr, 1981). In der Studie von BECKER, in der sowohl natürliches Sekretin als auch synthetisches Sekretin in einer Dosierung von 0,2 - 0,5 E/kg/h i.v. gegeben wurde, kam die Blutung bei 64 von 67 Patienten zum Stillstand. Die bei 18 Patienten aufgetretenen Rezidivblutungen konnten alle durch erneute Sekretininfusion beherrscht werden (Becker, 1980). ROTHMUND und WAGNER beobachteten in einer prospektiven alternierenden Studie an 33 Patienten, von denen 16 mit Cimetidin und 17 mit 0,5 E/kg/h synthetischen Sekretins intravenös behandelt wurden, nur bei 5 Patienten der Cimetidingruppe einen Stillstand der Blutung im Vergleich zu 16 Patienten in der SekretinGruppe. Die Sekretinwirkung war mit $p < 0,01$ signifikant besser als die Cimetidinwirkung (Rothmund, 1982). Die Ergebnisse sind vergleichbar den mit Somatostatin durchgeführten Untersuchungen der Arbeitsgruppe um GYR (Kayasseh, 1980).

Ob mit der Gabe von Depot-Sekretin eine der Infusionstherapie vergleichbare Blutungstherapie oder -prophylaxe möglich ist, müssen sorgfältige, systematische Studien zeigen. Erste positive Ergebnisse wurden von der Arbeitsgruppe um THEISINGER berichtet. In einer Doppelblindstudie an 100 chirurgischen Patienten, die entweder Placebo oder Depot-Sekretin subcutan in einer Dosierung von 2 x 10 KE/kg/die erhielten, fanden die Autoren am 7. postoperativen Tag bei 2 Patienten der SekretinGruppe und 14 Patienten der PlaceboGruppe erosive Veränderungen (Theisinger, 1981). Gravierende Nebenwirkungen wurden weder unter der Infusionstherapie noch nach Gabe des Depotpräparates in diesen Studien beobachtet.

5.2.3. Anticholinergica in der Ulkustherapie

Obwohl eine Vielzahl anticholinerg wirkender Präparate seit mehreren Jahrzehnten in der Behandlung peptischer Ulcera zur Anwendung kommt, ist die Kenntnis über die Effektivität dieser Therapieform verglichen mit dem Wissen über die erst seit wenigen Jahren zur Verfügung stehenden H_2 -Blocker unzureichend. Aufgrund zum Teil erheblicher Nebenwirkungen ließ sich bisher keine effektive säurehemmende Therapie durchführen. IVEY und WALAN diskutieren in ausführlichen Übersichten die Problematik der Ulkustherapie mit Anticholinergica. Eine Therapieempfehlung kann aufgrund der mitgeteilten Befunde nicht gegeben werden. Dies gilt nicht für die Gabe von Anticholinergica in Kombination mit Antazida oder H_2 -Blockern (Ivey, 1975, Walan, 1979, Ström, 1980). Die Ergebnisse zur Langzeitprophylaxe sind widersprüchlich (Ström, 1980).

Pirenzepin zeigt aufgrund seiner Rezeptorselektivität in Dosierungen, die eine den üblichen Anticholinergica vergleichbare Sekretionshemmung bewirken, keine typischen Nebenwirkungen. Während die anfangs empfohlene Dosierung von 2 x 25 mg keinen Unterschied in der Abheilungsrate zur Placebomedikation zeigte (Gassmann, 1979, Giger, 1979, Eichenberger, 1982), lassen vorwiegend in Italien durchgeführte Studien mit Dosierungen zwischen 100 - 150 mg/die eine dem Cimetidin vergleichbare Beschleunigung der Ulkusheilung erkennen. Die Heilungsquoten lagen in den Pirenzepin-gruppen zwischen 70 - 90 % im Vergleich zu 13 - 50 % in den Placebogruppen (Oselladore, 1979, Chierrichetti, 1979, Barbara, 1979, Cheli, 1980, Dal Monte, 1979, Bianchi Porro, 1982). Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den von uns bestimmten sekretionsanalytischen Ergebnissen der beiden Dosierungen mit 2 x 25 und 2 x 50 mg/die. Hauptnebenwirkungen der Therapie sind Mundtrockenheit und Sehstörungen, die gelegentlich bei Dosierungen über 100 mg auftreten. Verlässliche Untersuchungen zur Langzeitprophylaxe

liegen bisher nicht vor. Unter einer Therapie mit 75 mg/die traten bei 6 von 10 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten Ulkusrezidive auf (Dal Monte, 1979). Die Arbeitsgruppe um BLUM beobachtete einen positiven Trend bei einer Prophylaxe mit 30 mg/die. Innerhalb von 12 Monaten traten bei 4 von 9 Patienten Rezidive auf (Cimetidin: 6/11, Placebo: 8/12) (Sonnenberg, 1981, Eichenberger, 1982). Für eine endgültige Beurteilung sind die Patientenkollektive jedoch zu klein. Daten zur Arzneimittelinteraktion liegen mit Ausnahme der Interaktion mit H_2 -Blockern bisher nicht vor. Diese Interaktion mit Steigerung der Säuresekreteionshemmung und Verlängerung der Wirkungsdauer stellt einen therapeutischen Ansatzpunkt in der Behandlung "therapie-resistenter" peptischer Ulcera sowie in der Therapie des Zollinger-Ellison-Syndroms dar (Venables, 1978, Mignon, 1980).

5.2.4. Therapie mit H_2 -Rezeptor-Antagonisten

Bereits bei der klinischen Erprobung des H_2 -Blockers Metiamid, der wegen erheblicher, insbesondere hämatopoetischer, jedoch reversibler Nebenwirkungen zurückgezogen wurde (Forrest, 1975), konnte ein positiver Effekt auf die Abheilung der peptischen Ulcera nachgewiesen werden (Thjodleifsson, 1975, Richardson, 1975), der inzwischen durch zahlreiche Studien weltweit für Cimetidin bestätigt werden konnte (Anonymus, 1981, Grossman, 1980, Cocco, 1981, Romankiewicz, 1981, Schade, 1981). Form, Umfang und Dauer der Programme zur Erfassung der empfohlenen Indikationen, der tatsächlich angewandten Indikationen, der Therapieerfolge und -versager, der Nebenwirkungen und der Arzneimittelinteraktionen sind in einem solchen Ausmaß und mit solcher Sorgfalt bisher für kein Präparat durchgeführt worden. Für die Akuttherapie konnte weltweit in zahlreichen Studien eine Abheilung der Ulcera duodeni nach 4 Wochen in 70 - 80 % aller Patienten erreicht werden im Vergleich

zu einer Placeboabheilungsrate von 30 - 60 % (Hotz, 1980). Nach 3-monatiger Therapie lag die Rate in Großbritannien bei 98 % (Wormsley, 1981, zitiert nach Anonymus, 1981). Während die Rezidivrate nach Absetzen der Therapie die Ausgangswerte erreicht, konnte durch eine Dauermedikation mit 400 - 800 mg/die eine deutliche Senkung der Rezidivrate erzielt werden. Rezidive traten unter Cimetidintherapie bei 4 - 24 % auf, unter Placebo in 60 - 90 % (Romakiewicz, 1981). Eigene Ergebnisse und die Befunde anderer Autoren bestätigen die positiven Ergebnisse der Langzeittherapie auch für das Zollinger-Ellison-Syndrom. Das Problem der Patientencompliance bei einer Verteilung der Medikation auf 4 Einzeldosen konnte inzwischen durch den Nachweis gleicher Wirksamkeit bei zweimaliger Gabe von 400 mg/die verbessert werden (Panijel, 1981, Eckhardt, 1982).

Die Überlegung ECKHARDT's, daß möglicherweise die alleinige abendliche Medikamentengabe für den Therapieerfolg ausreichend ist, wird unseres Erachtens gestützt durch die überzeugenden Erfolge in der Rezidivprophylaxe. Ergebnisse klinischer Studien liegen hierzu bisher nicht vor. Bei einer derartigen Therapieform sollte der zusätzliche Einsatz eines Anticholinergicums, z.B. Pirenzepin, mit dem Effekt der Wirkungssteigerung und vor allem der Wirkungsverlängerung diskutiert werden.

Ranitidin, das sich zur Zeit in Deutschland in der klinischen Erprobung befindet, zeigt bei Dosierungen zwischen 2 x 75 mg/d und 2 x 150 mg/die dem Cimetidin vergleichbare Abheilungsraten beim peptischen Ulcus (Paul, zitiert nach Schiller, 1981). Zwar ist die Zahl der bisher behandelten Patienten (Oktober 1981 ca. 3000) im Vergleich zu Cimetidin gering, doch das Drug-Surveillance-Programm, das ähnlich intensiv wie beim Cimetidin durchgeführt wird, zeigt bezüglich Therapieerfolg bei akuter Gabe, Indikationsbreite und Rezidivprophylaxe bei abendlicher Gabe von 75 bzw. 150 mg dem Cimetidin vergleichbare, bzw. sogar gering überlegene Ergebnisse (Wormsley, 1981, Hunt, 1981, Gough, 1981). In Vergleich zur

Cimetidin-Therapie sind die bisher beschriebenen Nebenwirkungen, insbesondere die endokrinologischen Effekte und die Medikamenteninteraktionen bei Ranitidin im Vergleich zu Cimetidin geringer, wobei die wichtige Einschränkung gemacht werden muß, daß für Ranitidin bisher nur Patienten mit einer Fülle von Ausschlußkriterien untersucht wurden (Tab. 17 - 19) (Simon, 1981).

	R (100 - 200 mg) Patienten (n) 2322	C (1000 mg) 330	PI 813
Kopfschmerzen	1,80	2,4	0,86
Müdigkeit	1,42	1,50	0,63
Durchfall	1,10	1,50	0,86
Obstipation	0,73	0,60	0,34

Tab. 17: Nebenwirkungen der Therapie mit Ranitidin (R) und Cimetidin (C) im Vergleich zu Placebo (PI) in % Inzidenz.

	C	R
Testosteron	Anstieg	Ø
LH	Anstieg	Ø
Prolactin	Anstieg	(Anstieg) bei hochdosierter Bolusgabe
Gynäkomastie	+	Ø
Impotenz	+	Ø
Spermazahl	Abnahme	Ø

Tab. 18: Endokrine Nebenwirkungen von Cimetidin (C) und Ranitidin (R).

	C	R
Orale Antikoagulantien	+	Ø
Diazepam	+	Ø
Hydantoin	+	Ø
Propanolol	+	Ø
Hexobarbital	+	Ø
Theophyllin	+	Ø

Tab. 19: Medikamenteninteraktionen bei Gabe von Cimetidin (C) und Ranitidin (R).

5.2.5. Operative Therapie der peptischen Ulkuskrankheit

Die Überprüfung operativer therapeutischer Prinzipien leidet unter drei Problemen:

- 1) Die Untersuchung kann nicht doppelblind erfolgen.
- 2) Erfahrung und Geschicklichkeit des Operateurs gehen in die Ergebnisse mit ein.
- 3) Durch die Irreversibilität chirurgischer Maßnahmen können ethische Probleme auftreten (Siewert, 1978).

Absolute Indikationen zur Operation sind die Ulkuskomplikationen: die konservativ nicht beherrschbare Blutung, die Entwicklung einer Stenose sowie die Perforation und Penetration (Hausamen, 1976). Relative Indikationen sind das Versagen der konservativen Therapie, gehäufte Ulkusrezidive und starker Leidensdruck. Als Faustregel zur Frage "wann ist konservative Ulkustherapie "erfolglos"? können folgende Kriterien herangezogen werden:

1. Persistierendes Ulcus pepticum nach 8 -12-wöchiger Therapie, wobei durch Medikamentenkombination (H_2 -Blocker + Anticholinergicum + Antacidum) eine möglichst maximale Hemmung der Säuresekretion angestrebt werden sollte.
2. Rezidivierendes Ulkus nach dem 2. Rezidiv innerhalb von 2 Jahren (d.h. 3. Ulkus), wobei in die Entscheidung die nach Einführung der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten mögliche wirksame Prophylaxe einbezogen werden sollte.
3. Rezidivulcera unter oder nach Langzeittherapie mit H_2 -Blockern (Feurle, 1978, Arnold, 1981, Hotz, 1981).

Unter den operativen Verfahren ist die proximal-selektive Vagotomie die Methode der Wahl beim Ulcus duodeni (Kremer, 1978). Wie auch in der konservativen Therapie besteht das Prinzip der operativen Therapieverfahren in der Reduktion der Säuresekretion, die sowohl durch Resektion als auch durch Durchtrennung des Vagus erreicht werden kann. Die selektiv-proximale Vagotomie ist im Vergleich zu den re-

sezierenden Verfahren bezüglich der operativen Komplikationen sehr schonend, die operative Mortalität liegt nach großen Sammelstatistiken unter 1 % (Johnson, 1980). Während nach Magenteilresektion die Säuresekretion um 90 % gehemmt wird, beträgt die Sekretionshemmung nach selektiv-proximaler Vagotomie bezogen auf die Basalsekretion 70 - 80 %, bezogen auf die Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation ca. 50 % (Hausamen, 1976, Johnson, 1980). Für letztere ist die Nebenwirkungsrate unter Berücksichtigung der Symptome Durchfall, Dumping-Syndrom und galliges Erbrechen deutlich geringer als nach den resezierenden Verfahren. In einer sorgfältig nachuntersuchten Patientengruppe fand JOHNSON 5 Jahre postoperativ diese Nebenwirkungen nur in 7 % der Patienten (Johnson, 1980). Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderen Autoren berichtet (Amdrup, 1978). Im Vergleich zu den resezierenden Verfahren und den kombinierten Operationsmethoden liegt die Rezidivrate mit 2 - 20 %, im Mittel 7 - 10 % höher, wobei die Erfahrung des Operateurs mit entscheidend ist (Johnson, 1980).

5.2.6. Richtlinien zur Therapie des Ulcus duodeni

Auf der Basis der erhobenen klinisch-experimentellen Untersuchungen, eigener klinischer Erfahrungen und der Kenntnis der Literatur kann folgendes Vorgehen bei der Therapie des peptischen Ulkus empfohlen werden (Tab. 17). Die Frage der Langzeittherapie wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert, wobei die kontinuierliche Therapie und die diskontinuierliche Medikamentengabe bei Auftreten von Symptomen im Vordergrund stehen (Anonymus, 1982, Anonymus, 1981, Grossman, 1980). Bisher unbestätigte Beobachtungen von WORMSLEY weisen darauf hin, daß nach mehrjähriger Therapie (bisher über 2 Jahre), ein Absinken der Rezidivrate auch nach Absetzen der Therapie beobachtet werden kann (Wormsley, 1981).

Erstes unkompliziertes Ulkus

Ausschaltung von Noxen: Rauchen, Medikamente
Antazida über 4 - 6 Wochen, Einnahmezeitpunkt (eine und 3 Stunden nach der Mahlzeit)
und Neutralisationskapazität (50 mval/Einzeldosis) beachten (Maaloxan^R, Locid^R,
Solugastril^R)

Ulkusrezidiv

Antazida, wenn Ansprechbarkeit bekannt ist und Beschwerdefreiheit erzielt werden kann
H₂-Blocker: Cimetidin (1000 mg/die oder 2 x 400 mg/die), eventuell in Kombination
mit Antazida über 4 - 6 Wochen oder mit Pirenzepin (2 x 50 mg)
Ranitidin (2 x 75 mg/die oder 2 x 150 mg/die)

Therapieversager

Dosiserhöhung des H₂-Blockers bis 2000 mg/die (bei Cimetidingabe) oder Kombination
des H₂-Blockers mit einem Anticholinergicum (Pirenzepin 2 x 50 mg), wobei
sekretionsanalytisch die säurehemmende Wirkung der gewählten Therapieform bestimmt
werden sollte

Möglichkeiten der Langzeittherapie (zur Zeit noch in der Diskussion)

H₂-Blocker: Cimetidin über 1 - 2 Jahre: 400 mg zur Nacht
Ranitidin über 1 - 2 Jahre: 150 mg zur Nacht
(eventuell Kombination mit 50 mg Pirenzepin/die möglich)

Operative Therapie (bevorzugtes Therapieverfahren: proximal-selektive Vagotomie)

Mehr als 2 Rezidive innerhalb von 2 Jahren
Rezidive unter Therapie
Ungenügende Patientencompliance
Starker Leidensdruck
Nebenwirkung der medikamentösen Therapie

Zusammenfassung

Nach Darstellung der Epidemiologie und Pathogenese der peptischen Ulkuskrankheit mit Diskussion der Physiologie und Pathophysiologie der Säuresekretion werden klinisch-experimentelle Ergebnisse zu den wichtigsten konservativen Therapiemöglichkeiten dargestellt:

- 1) Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung intravenöser und peroraler Calcium-Gaben mit Bestimmung der intragastrischen Calciumionisation und der Effekte des Calciums auf den Serumgastrinspiegel stützen die Vorstellung, daß Calcium in der ionisierten Form über eine Stimulation der G-Zelle und der Parietalzelle zum sogenannten "acid rebound" führt. Der für das Gastrin postulierte Rückkopplungsmechanismus gilt nur für die stimulierte, nicht aber für die basale Gastrinsekretion.
- 2) Natürliches und synthetisches Sekretin zeigen, gemessen an der Pankreassekretion, keine Wirkungsunterschiede. Wirkungsweise und -dauer einer neuen Depotform des Sekretins mit Stimulation der Bicarbonat-Sekretion über 6 - 10 Stunden und Hemmung der H^+ -Sekretion über 6 - 8 Stunden sowie der Gastrinfreisetzung über 5 Stunden wurden klinisch-experimentell, im Rahmen einer Pilot-Studie und einer randomisierten Therapiestudie bei Patienten mit Ulcus duodeni untersucht, wobei die therapeutische Wirksamkeit den Ergebnissen der in Deutschland durchgeführten Cimetidin-Studien vergleichbar war. Die Möglichkeiten des therapeutischen Einsatzes der Sekretininfusion und der Depotform bei der Behandlung akuter Ulkusblutungen und in der Streßulkusprophylaxe werden diskutiert.
- 3) Klinisch-experimentelle Untersuchungen des H_2 -Blockers Cimetidin konnten zeigen, daß Ausmaß der Sekretionshemmung und Wirkungsdauer durch Kombination mit Anticholinergica gesteigert werden können. In der Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms ist die Kombinationstherapie der Mono-

therapie mit H_2 -Blockern vom Typ des Cimetidins überlegen, wobei sekretionsanalytische Untersuchungen zur Therapieeinstellung empfohlen werden.

- 4) Der neuentwickelte Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist Ranitidin, der in Deutschland unter dem Namen Zantic^R eingeführt werden soll, ist auf molarer Basis 18,75-fach wirksamer als Cimetidin. Die nächtliche postprandiale Peptone-stimulierte Säuresekretion läßt nach 150 mg Ranitidin im Vergleich zur Placebogabe um 77,7 % hemmen. Die Wirkung kann durch Kombination mit dem Anticholinergicum Pirenzepin bei Ulkuspatienten auf 88 % gesteigert werden. Bei der Patientin mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom ließ sich durch die Kombination keine Wirkungssteigerung nachweisen.
- 5) Systematische Untersuchungen des antimuscarinisch wirkenden Pirenzepindihydrochlorids belegen unter Berücksichtigung der Befunde der elektrischen Vagusstimulation erstmals klinisch-experimentell den Wirkungsmechanismus dieser neuen Substanz am Menschen. Bezogen auf Gewichtsbasis und gemessen an der sekretionshemmenden Wirkung beträgt die erforderliche Pirenzepindosis das 10-fache der Atropindosierung. In Kombination mit einem Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin, Ranitidin) führt Pirenzepin ebenso wie Methanthelinbromid zu einer Wirkungssteigerung sowohl im Bezug auf das Ausmaß als auch die Zeitdauer der Sekretionshemmung. Durch langfristige Medikamentengabe ist im Vergleich zur Akutmedikation eine deutliche Wirkungssteigerung möglich. Zur ausreichenden Hemmung der Säuresekretion ist eine Dosierung von 2 - 3 x 50 mg/die erforderlich. Die nächtliche postprandiale Peptone-stimulierte Säuresekretion wird während der ersten Nachtstunden um 32,5 % gehemmt, die Gesamthemmung erreicht nur 28,5 %. Zwölf Stunden nach Medikamentengabe ist eine sichere Sekretionshemmung nicht mehr nachweisbar.

- 6) Durch intraoperative elektrische Vagusreizung ist eine Stimulation der Gastrinfreisetzung und der Säuresekretion möglich. Während bei der proximal selektiven Vagotomie mit Schonung der antralen Vagusfasern die Gastrinstimulation erhalten bleibt, ist die Stimulation der H^+ -Sekretion unterbrochen. Diese Befunde belegen, daß mit diesem Verfahren eine selektive vagale Säurestimulation möglich ist, die als Modell zur Darstellung medikamentöser Angriffspunkte bei der Reduktion der H^+ -Sekretion geeignet scheint, wie am Beispiel von Atropin, Pirenzepin und Cimetidin gezeigt werden konnte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Aird, J., H.H. Bentall, J.A. Mehigaro, et al.:
The blood groups in relation to peptic ulceration and
carcinoma of the colon, rectum, breast and bronchus.
Brit. Med. J. 1954/II, 315

Amdrup, E., D. Anderson, and H. Høstrup:
The Aarhus county vagotomy trial. I. An interim report
on primary results and incidence of sequelae following
parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy
in 748 patients.
World J. Surg. 2, 85 (1978)

Anonymus
Cimetidine
Editorial
Lancet 1981/I, 875

Anonymus
Cimetidine and Ranitidine
Editorial
Lancet 1982/I, 601

Arnold, R., K. Fuchs, R. Siewert et al.:
Zur Morphologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des
Zollinger-Ellison-Syndroms.
Dtsch. med. Wschr. 99, 607 (1974)

Arnold, R., L. Ebert, H. Koop et al.:
Einfluß von Atropin, Pirenzepin und Cimetidin auf die
durch Scheinfütterung stimulierte Sekretion von Gastrin,
Pancreatic Polypeptide and Gastric Inhibitory Polypeptide.
pp. 125.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des
Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Arnold, R., H. Koop, and W. Creutzfeld:
Hormones and their role in ulcer disease. pp. 207
In: Holtermüller, K.H., and J.R. Malagelada (eds):
Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Arnold, R.:
Ulkuetherapie im Wandel?
Dtsch. Ärzteblatt 78, 1767 (1981)

Arvanitakis, C., and A.R. Cooke:
Diagnostic tests of exocrine pancreatic function
and disease.
Gastroenterology 74, 932 (1978)

Ash, A.S.F., and H.O. Schild:
Receptor mediating some actions of histamine.
Brit. J. Pharmacol. 27, 427 (1966)

Aspirin myocardial infarction study research group:
A randomized controlled trial of aspirin in persons
recovered from myocardial infarction.
JAMA 243, 661 (1980)

Baenkler, H.W., W. Domschke, S. Domschke, et al.:
Anaphylactoid skin reaction after intradermal secretin.
Brit. Med. J. 1975a/II, 747

Baenkler, H.W., W. Domschke, S. Domschke, et al.:
Duodenal ulcer - an immunological disease?
Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 209 (1975b)

Baenkler, H.W., P. Mitznegg, S. Domschke, et al.:
Secretin-induced histamine release in duodenal
ulcer patients.
Lancet 1977/I, 928

Bank, S., G.O. Barbezat, B.H. Novis, et al.:
Histamine- H_2 -receptor antagonists in the treatment of
duodenal ulcers.
S. Afr. med. J. 50, 1781 (1976)

Barbara, L., E. Belsasso, G. Bianchi Porro, et al.:
Pirenzepine in duodenal ulcer: a multicentre double-blind
controlled clinical trial.
Scand. J. Gastroenterol. 14 (Suppl. 57), 17 (1979)

Barbezat, G.O., and S. Bank:
Effect of histamine H_2 -receptor antagonist and an anti-
cholinergic on gastric acid secretion in man.
S. Afr. med. J. 50, 849 (1976)

Barbezat, G.O., and S. Bank:
Basal acid output response to cimetidine in man. pp. 110.
In: Burland, W.L. and M.A. Simkins (eds.): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

Baron, J.H.:
Studies of basal and peak acid output with an
augmented histamine test.
Gut 4, 136 (1963a)

Baron, J.H.:
Measurement and nomenclature of gastric acid.
Gastroenterology 45, 118 (1963b)

Baron, J.H.:
Clinical tests of gastric secretion.
The Macmillan Press LTD, London 1978

Bauer, R.F., and F.P. Brooks:

H₂-receptor blockade with metiamide-gastric secretion of acid and pepsin and gastrin release during electrical vagal stimulation.

Gastroenterology 70, A/4 862 (1976)

Becker, H.D., D.D. Reeder, and M.T. Scurry:

Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer.

Amer. J. Surg. 127, 71 (1974a)

Becker, H.D., D.D. Reeder, and J.C. Thompson:

Effect of atropine on basal and food-stimulated serum gastrin levels in man.

Surgery (St. Louis) 75, 701 (1974b)

Becker, H.D., D.D. Reeder und J.C. Thompson:

Der Einfluß des Calciums auf den Serumgastrinspiegel und die Magensekretion beim Menschen.

Klin. Wschr. 52, 433 (1974c)

Becker, H.D., D.D. Reeder, and J.C. Thompson:

Effect of glucagon on circulating gastrin.

Gastroenterology 65, 28 (1975)

Becker, H.D.:

Behandlung blutender Schleimhauterosionen des Magens mit Sekretin.

Z. Gastroenterologie 18, 334 (1980)

Beermann, B., K. Hellström, and A. Rosen:

The gastrointestinal absorption of atropine in man

Clin Sci. 40, 95 (1971)

Beermann, B., K. Hellström, and A. Rosen:

The effect of long-term administration on the absorption of methylscopolamine in man.

Acta medica Scand. 193, 35 (1973)

Beermann, B., and M. Groschinsky-Grind:

Enhancement of the gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide by propantheline.

Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 385 (1978)

Behar, J., H. Hitehings, and R.D. Smyth:

Calcium stimulation of gastrin and gastric acid secretion: effect of small doses of calcium carbonate.

Gut 18, 442 (1977)

Berglindh, T.:

Potentiation by carbachol and aminophylline of histamine- and db-cAMP-induced parietal cells activity in isolated gastric glands.

Acta Physiol. Scand. 99, 75 (1977)

Berglindh, T., D.R. Di Bona, S. Ito, et al.:
Probes of parietal cell function.
Amer. J. Physiol. 238, G. 165 (1980a)

Berglindh, T.:
Gastric secretion and the use of cellular and sub-cellular systems in gastric research. pp. 20.
In: Reis, v.d. L. (ed.): Frontiers of gastrointestinal research. The stomach. S. Karger, Basel 1980 b

Berstad, A., and H. Petersen:
Dose-response relationship of the effect of secretin on acid and pepsin secretion in man.
Scand. J. Gastroenterol. 5, 647 (1970)

B'Hend, P., B. Hadorn, B. Haldemann, et al.:
Stimulation of pancreatic secretion in man by secretin snuff.
Lancet 1973/I, 509

Bianchi Porro, G., U. Petrillo, D. Benassai, et al.:
Preliminary communication: Pirenzepine vs cimetidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer. pp. 194
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Bianchi Porro, G., P. Dal Monte, M. Petrillo, et al.:
Pirenzepine versus cimetidine in duodenal ulcer. A double blind placebo-controlled short-term clinical trial.
Digestion (1982, in press)

Bielerdorf, F.A., J.H. Walsh, and J.S. Fordtran:
Effect of an optimal therapeutic dose of poldine on acid secretion, gastric acidity, gastric emptying and serum gastrin concentration after a protein meal.
Gastroenterology 68, 50 (1975)

Binder, H.J.:
Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. A multicenter double blind study.
Gastroenterology 74, 380 (1978)

Bircher, J., C.V. Mann, H.C. Carlson, et al.:
Intraluminal and intramucosal duodenal pH.
Gastroenterology 48, 472 (1965)

Black, J.W., W.A.M. Duncan, G.J. Durant, et al.:
Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.
Nature 236, 385 (1972)

Blackwood, W.S., and T.C. Northfield:
Nocturnal gastric acid secretion: effect of cimetidine and interaction with anticholinergics. pp. 124.
In: Burland, W.L., and M.A. Simkins (eds.): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

- Blair, E.L., A.A. Harper, C. Kidd, et al.:
Post-activation of gastric and intestinal contractions
in response to stimulation of the vagus nerves.
J. Physiol. (London) 148, 437 (1959)
- Blum, A.L., J.-R. Siewert und F. Halter:
Ulkuetherapie mit Cimetidin.
Dtsch. med. Wschr. 103, 135 (1978)
- Bodanszky, M., M.A. Ondetti, S.D. Levine, et al.:
Synthesis of a heptacosapeptide amide with the hormonal
activity of secretin.
Chem. Industr. 42, 1757 (1966)
- Bodemar, G., B. Norlander, and A. Walan:
Cimetidine in the treatment of active peptic ulcer
disease. pp. 224.
In: Burland, W.L., and M.A. Simkins (eds): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977
- Bogues, K., G.T. Dixon, P. Fowler, et al.:
Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine
in humans.
Brit. J. Pharmacol. 1981 (in press)
- Bonfils, S., M. Mignon, and J.P. Accary:
The secretin provocation test in the diagnosis of
Zollinger-Ellison-syndrome.
Gut 15, 841 (1974)
- Bonfils, S., J.J. Bernier, M. Mignon, et al.:
Metiamide treatment in five patients with Zollinger-
Ellison-syndrome.
Digestion 15, 43 (1977)
- Bonfils, S.:
Diskussionsbemerkung. pp. 83.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979
- Bonnevie, O.:
Incidence of gastric ulcer in Copenhagen county.
Scand. J. Gastroent. 10, 231 (1975a)
- Bonnevie, O.:
Incidence of duodenal ulcer in Copenhagen county.
Scand. J. Gastroent. 10, 385 (1975b)

Bonnevie, O.:

The incidence in Copenhagen county of gastric and duodenal ulcers in the same patients.

Scand. J. Gastroent. 10, 529 (1975c)

Bonnevie, O.:

Causes of death in duodenal and gastric ulcer.

Gastroenterology 73, 1000 (1977)

Bozler, G., and R. Hammer:

An international pharmacokinetic study on pirenzepine following a single oral dose.

Scand. J. Gastroent. 15 Suppl. 66, 27 (1980)

Bradshaw, J., R.T. Brittain, J.W. Citherow, et al.:

Ranitidine (AH 19065): A new potent selective histamine H₂-receptor antagonist.

Brit. J. Pharmacol. 66, 469 P (1979)

Breuhaus, H.C., H.A. Osmund, and J.B. Everly:

Nocturnal gastric secretion in normal and duodenal ulcer patients on various forms of therapy.

Gastroenterology 16, 172 (1950)

Brimblecombe, R.W., W.A.M. Duncan, G.J. Durant, et al.:

Cimetidine - a non thiourea H₂-receptor antagonist.

J. Int. Med. Res. 3, 83 (1975)

Brimblecombe, R.W., and W.A. Duncan:

The relevance to man of pre-clinical data for cimetidine. pp. 54.

In: Burland, W.L. and M.A. Simkins (eds.): Cimetidine. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

Brittain, R.T., and M.J. Daly:

A review of the animal pharmacology of ranitidine - a new, selective histamine H₂-antagonist.

Scand. J. Gastroent. 16 Suppl. 69, 1 (1981)

Brooks, F.P.:

Insulin hypoglycemia and gastric secretion.

Amer. J. Dig. Dis. 10, 737 (1965)

Brown, R.C., M.J.S. Langman, and P.M. Lambert:

Hospital admissions for peptic ulcer during 1958-1972.

Brit. med. J. 1976/I, 35

Burge, H.W., and J.R. Vane:

Method of testing for complete nerve section during vagotomy.

Brit. med. J. 1958/I, 615

Burland, W.L., W.A.M. Duncan, T. Hesselbo, et al.:
Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine
H₂-receptor antagonist, in healthy man.
Brit. J. clin. Pharmacol. 2, 481 (1975)

Byrne, W.J., D.L. Christie, M.E. Ament, et al.:
Acid secretory response in man to 18 individual amino
acids.
Clin. Res. 25, 108 A (1977)

Card, W.J., and J.N. Marks:
The relationship between the acid output of the stomach
following "maximal" histamine stimulation and the
parietal cell mass.
Clin. Sci. 19, 147 (1960)

Carey, P.F., L.E. Martin, and P. Owen:
A method for the determination of ranitidine and its
metabolites in urine by h.p.l.c. and its application
to study the metabolism and pharmacokinetics in man.
Biochem. Soc. Trans. (1982 in press)

Carter, D.C., J.A.H. Forrest, R.A. Logen, et al.:
Effect of the histamine H₂-receptor antagonist cimetidine
on gastric secretion and serum gastrin during insulin
infusion in man.
Scand. J. Gastroenterology 11, 565 (1976)

Cheli, R., A. Giacosa, F. Molinari, et al.:
Short treatment of peptic disease with pirenzepine.
XI. Int. Cong. Gastroent. - A.S.N.E.M.G.E.
Abstract, Hamburg 8. - 13. Juni 1980

Chierichetti, S.M. und M.G. Conciato:
Die Behandlung des Ulcus duodeni und ventriculi mit
Pirenzepin: eine multizentrische Doppelblindstudie.
pp. 178.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Clarke, C.A., W.K. Cowan, J.W. Edwards, et al.:
The relationship of the ABO blood groups to duodenal
and gastric ulceration.
Brit. Med. J. 1955/II, 643

Clarke, C.A., J.W. Edwards, D.R.W. Haddock, et al.:
ABO blood group and secretor character in duodenal ulcer.
Brit. Med. J. 1956/II, 725

Clemens, J.D., and A.R. Feinstein:
Calcium carbonate and constipation: a historical review
of medical mythopoeia.
Gastroenterology 72, 957 (1977)

Cocco, A.E., and D.V. Cocco:
A survey of cimetidine prescribing.
N. Engl. J. Med. 304, 1281 (1981)

Code, C.F.:
Reflections on histamine, gastric secretion and the
H₂-receptor.
N. Engl. J. Med. 296, 1459 (1977)

Cooke, S.A.R.:
Perforated duodenal ulcer in the Black population
of Central Johannesburg.
Brit. J. Surg. 64, 791 (1977)

Cooke, A.R.:
Environmental aspects of ulcer disease. pp. 27.
In: Holtermüller, K.-H., and J.R. Malagelada (eds.):
Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica . Amsterdam-Oxford-Princeton (1980)

Cox, A.J.:
Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer.
AMA Arch. Pathol. 54, 407 (1952)

Creutzfeldt, W., R. Arnold, C. Creutzfeldt, et al.:
Pathomorphologic, biochemical, and diagnostic aspects
of gastrinoma (Zollinger-Ellison-syndrome).
Human Path. 6, 47 (1974)

Dal Monte, P.R., N. D'Imperio, G. Piccari, et al.:
Double-blind study in the treatment of duodenal ulcer:
pirenzepine against placebo. pp. 208.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelfing, 1979

Dammann, H.G., H. Kather, H.J. Augustin, et al.:
Untersuchungen über die Wirkungsdauer von Ranitidin.
Dtsch. med. Wschr. 105, 603 (1980)

Danilewitz, M., L. Ou Tim, B. Hirschowitz:
Ranitidine suppression of gastric hypersecretion resistant
to cimetidine.
N. Engl. J. Med. 306, 20 (1982)

Debas, T.H., J.H. Walsh, M.I. Grossman:
Pure human minigastrin: secretory potency and
disappearance rate.
Gut 15, 686 (1974)

Demand, H.A., H.U. Gross, G. Berg:
Effects of continuous insulin infusions on unstimulated
human gastric secretion. Part I. Inter-relations between
insulin dosage, blood sugar und gastric secretory changes.
Part II. Quantitative changes of the gastric juice pattern.
Gastroenterology 54, 1038 (1968)

Demling, L., F. Hagenmüller, M. Classen:
The effect of intravenous and subcutaneous administration
of secretin on the gastric and pancreatic secretion in
man.

In: Demling, L. (ed.): Gastrointestinal Hormones.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

Demling, L., M. Classen, H. Koch, et al.:
The effect of a new depot-secretin on the gastric and
pancreatic secretion in humans.

Acta Hepato-Gastroenterol. 20, 324 (1973)

Demling, L., W. Domschke, S. Domschke, et al.:
Treatment of duodenal ulcer with a long-acting synthetic
secretin: a pilot trial.

Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 310 (1975)

Deveny, C.W., K.S. Deveny, B.M. Jaffe, et al.:
Use of calcium and secretin in the diagnosis of
gastrinoma (Zollinger-Ellison-syndrome).

Ann. Int. Med. 87, 680 (1977)

Doll, R., and T.D. Kellock:
The separate inheritance of gastric and duodenal ulcers.
Ann. Eugen. 16, 231 (1951)

Doll, R., and F. Pygott:
Factors influencing the healing rate of gastric ulcers:
admission to hospital, phenobarbitone and ascorbic acid.
Lancet 1952/I, 171

Domschke, W.:
Gastric mucus and mucosal resistance to injury. pp. 57.
In: Holtermüller, K.H., and J.R. Malagelada (eds.):
Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980a

Domschke, W., G. Lux, and S. Domschke:
Furan H₂-antagonist ranitidine inhibits pentagastrin-
stimulated gastric secretion stronger than cimetidine.
Gastroenterology 79, 1267 (1980b)

Douglas, W.W.:
The role of calcium in stimulus-secretion coupling.
pp. 17.
In: Case, R.M., and H. Goebell (eds.): Stimulus secretion
coupling in the gastrointestinal tract.
MTP Press Limited, Lancaster 1976

Dragstedt, L.R.:
Pathogenesis of gastroduodenal ulcer.
Arch. Surg. 44, 438 (1942)

Duane, W.C., and J.D. Bond:
Prolongation of intestinal transit and expansion of
bile acid pools by propanthelinbromide.
Gastroenterology 78, 226 (1980)

Durant, G.J., J.C. Emmet, and C.R. Ganellin:
The chemical origin and properties of histamine H_2 -receptor
antagonists. pp. 1.
In: Burland, W.L., and L.A. Cimkins (eds.): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

Eberhard, G.:
Peptic ulcer in twins. A study in personality, heredity
and environment.
Acta Psychiatr. Scand. 44 (Suppl.), 205 (1968)

Eckhardt, V.F., G. Kanzler, D. Willems, et al.:
Therapie des Ulcus duodeni mit Cimetidine.
Dtsch. med. Wschr. 107, 60 (1982)

Edkins, J.S.:
On the chemical mechanism of gastric secretion.
Proceedings of the Royal Society of London 76, 376 (1905)

Eichenberger, P.M., M. Giger, W. Mattle, et al.:
Behandlung und Rezidivprophylaxe des Ulcus duodeni mit
Pirenzepin.
Schweiz. med. Wschr. 112, 25 (1982)

Elashoff, J.D., and M.I. Grossman:
Trends in hospital admissions and death rates for peptic
ulcer in the United States from 1970 to 1978.
Gastroenterology 78, 280 (1980)

El-Sabbagh, H.N., S.R. Bloom, T.E. Adrian, et al.:
The effect of pirenzepine on meal-stimulated gastro-
intestinal hormones.
Scand. J. Gastroenterol. 15 (Suppl. 66), 57 (1980)

Evans, D.A.P.:
Genetic factors in the etiology of duodenal ulcer.
Gastroenterology 40, 371 (1961)

Ewe, K.:
Unerwünschte Wirkungen der Antacida. pp. 57.
In: Dölle, W. und K.F. Sewing (Hrsg.): Antazida 80.
Acron-Verlag, Berlin 1980

Fahrenkrug, J., O.B. Schaffalitzky de Muckadell,
S.J. Rune:
pH threshold for release of secretin in normal subjects
and in patients with duodenal ulcer and patients with
chronic pancreatitis.
Scand. J. Gastroenterol. 13, 177 (1978)

Faroog, O., and J.H. Walsh:
Atropine enhances serum gastrin response to insulin
in man.
Gastroenterology 68, 662 (1975)

Feldman, M., C.T. Richardson, W.L. Peterson, et al.:
Effect of low-dose propantheline on food-stimulated
gastric acid secretion. Comparison with an "optimal
effective dose" and interaction with cimetidine.
N. Engl. J. Med. 297, 1427 (1977)

Feldman, M., J.H. Walsh, H.C. Wong, et al.:
Role of gastrin heptadecapeptide in the acid secretory
response to amino acids in man.
J. Clin. Invest. 61, 308 (1978)

Feldman, M., C.T., Richardson, I.L. Taylor, et al.:
Effect of atropine on vagal release of gastrin and
pancreatic polypeptide.
J. Clin. Invest. 63, 294 (1979a)

Feldman, M., R.M. Dickerman, R.N. McClelland, et al.:
Effect of selective proximal vagotomy on food-stimulated
gastric acid secretion and gastrin release in patients
with duodenal ulcer.
Gastroenterology 76, 926 (1979b)

Feurle, G.:
Effect of rising intragastric pH induced by several antacids
on serum gastrin concentration in duodenal ulcer patients
and in a control group.
Gastroenterology 68, 1 (1975)

Feurle, G.:
Indikationsstellung zur operativen Therapie des unkompliziert
Ulcus duodeni. pp. 321.
In: Blum, A.L. und J.R. Siewert (Hrsg.): Ulkus-Therapie.
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York 1978

Fiddian-Green, R.G., S. Bank, I.N. Marks, et al.:
Maximum acid output and risk of peptic ulcer.
Lancet 1976/II, 1367

Fordtran, J.S.:
Acid rebound.
N. Engl. J. Med. 279, 900 (1968)

Fordtran, J.S., and J.H. Walsh:
Gastric acid secretion rate and buffer content of the
stomach after eating. Results in normal subjects and
in patients with duodenal ulcer.
J. Clin. Invest. 52, 645 (1973)

Forrest, J.A.H., D.J.C. Shearman, R. Spence:
Neutropenia associated with metiamide.
Lancet 1975/I, 281

Friedman, G.D., A.B. Siegelau, and C.C. Seltzer:
Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer.
N. Engl. J. Med. 290, 469 (1974)

Fritsch, W.-P., J.-E. Müller, W. Rick, et al.:
Serum-Gastrinspiegel und Magensekretion bei Patienten
mit Ulcus pepticum.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1945 (1972)

Fritsch, W.-P., J.E. Müller, W. Rick, et al.:
Serum-Gastrinspiegel und Magensekretion nach Magen-
teillesektion bzw. Gastrektomie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 826 (1973)

Fritsch, W.-P.:
Die klinische Bedeutung der Serumgastrinbestimmung
bei der Ulkuserkrankung.
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1974a

Fritsch, W.-P. und T.-U. Hausamen:
Zur Differentialdiagnose der Hypergastrinämie beim
peptischen Ulcus.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1412 (1974b)

Fritsch, W.-P. und T. Scholten:
Die Wirkung von Cimetidin, Anticholinergika und
Pirenzepin auf die Säuresekretion des Magens. pp. 69.
In: Creutzfeld, W. und R. Arnold (Hrsg.): Cimetidin.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1978

Fritsch, W.-P. und K.J. Hengels:
Einfluß der Vagotomie auf den Serumgastrinspiegel.
Z. Gastroenterologie 17, 503 (1979)

Fritsch, W.-P., T. Scholten, T.-U. Hausamen, et al.:
Vergleich der stimulierenden Wirkung von Pentagastrin
und Heptagastrin auf die Säuresekretion der Magenschleimhaut.
Z. Gastroenterologie 18, 256 (1980)

Fritsch, A., A. Sonnenberg und J. Erckenbrecht:
Epidemiologie der Ulkuserkrankung in der Bundesrepublik
Deutschland.
Gemeinsame Jahrestagung der Dtsch. Ges. f. Verdauungs-
und Stoffwechselkrankheiten, Österreichischen Gesellschaft
f. Gastroenterologie und Schweizerischen Gesellschaft f.
Gastroenterologie, 17. - 19. September 1981, Basel

Fromm, D.:
Gastric mucosal "barrier".
Gastroenterology 77, 396 (1979)

Fry, J.:
Peptic ulcer: A profile.
Brit. Med. 1964/II, 809

Gassmann, R., R. Baumgartner, E. Leutold et al.:
Behandlung des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi
mit Pirenzepin. Erfahrungen im Doppelblindversuch in
der ambulanten Fachpraxis. pp. 203
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Gibson, R., B.J. Hirschowitz, and G.A. Hutchison:
Actions of metiamide, an H_2 -histamine receptor antagonist
on gastric H^+ and pepsin secretion in dogs.
Gastroenterology 67, 93 (1974)

Giger, M., J.J. Gonvers, K.B. Weber et al.:
Pirenzepin-Behandlung des Ulcus duodeni: Vergleich mit
Cimetidin und Placebo. pp. 216
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Gough, K.R.:
Dose comparative studies in the long term treatment
of duodenal ulcer.
Symposium: The clinical use of ranitidine.
London, Oct. 8. - 9. 1981

Gottlieb-Jensen, K.:
Peptic ulcer: Genetic and epidemiological aspects based
on twin studies.
Munksgaard, Kopenhagen (1972)

Gray, G.R., J.M. McKenzie, J.S. Smith, et al.:
Oral cimetidine in severe duodenal ulceration. A double
blind controlled trial.
Lancet 1977/I, 4

Gregory, R.A., and H.J. Tracy:
The constitution and properties of two gastrins
extracted from hog antral mucosa.
Gut 5, 103 (1964)

Greibe, J., P. Bugge, T. Gjørup, et al.:
Long term prognosis of duodenal ulcer: follow up study
and survey of doctors estimates.
Brit. Med. J. 2, 1572 (1977)

Grötzing, U., S. Bergegardh, and L. Olbe:
The effect of atropine and proximal gastric vagotomy
on the acid response to fundic distension in man.
Gut 18, 303 (1977a)

Grötzing, U., J.F., Rehfeld, and L. Olbe:
The effect of fundic distension on gastric acid
secretion in man.
Gastroenterology 73, 753 (1977b)

Gronemeyer, W. und E. Fuschs:
Diagnostik der Allergosen ("Sofortreaktionstyp")
In: Gronemeyer, W. und E. Fuschs (Hrsg.): Allergosen.
Ein Kompendium. Dr. K. Thomae, Biberach 1974

Grossman, M.I.:
Treatment of duodenal ulcer with secretin: a speculative
proposal.
Gastroenterology 50, 912 (1966)

Grossman, M.I., and S.J. Konturek:
Inhibition of acid secretion in dog by metidamide,
a histamine antagonist acting on H₂-receptors.
Gastroenterology 66, 517 (1973)

Grossman, M.I.:
Control of gastric secretion. pp. 640
In: Sleisinger, M.H., and J.S. Fordtran (eds.): Gastro-
intestinal disease.
W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto 1978

Grossman, M.I.:
Peptic ulcer: definition and epidemiology.
In: Rotter, J.I., I.M. Samloff, and D.L. Rimoin (eds.):
The genetic and heterogeneity of common gastrointestinal
disorders.
Academic Press, Inc., New York 1980a

Grossman, M.I.:
New medical and surgical treatments for peptic ulcer
disease.
Am. J. Med. 69, 647 (1980b)

Gyr, K., L. Kayasseh, W.W. Rittmann, et al.:
Comparison of the biological potency of a new synthetic
preparation of secretin with that of natural porcine
secretin in the dog.
Gut 19, 355 (1978)

Gyr, K.:
Therapy and prevention of gastroduodenal ulcer bleeding
by somatostatin, secretin or cimetidine.
Hepato-gastroenterol. 28, 286 (1981)

Hagenmüller, F., A. Zeitler-Abu-Ishira und M. Classen:
Hemmung der Magensäuresekretion durch den Histamin-
H₂-Rezeptorantagonisten AH 19065 (Ranitidin) im Vergleich
zu Cimetidin - eine Doppelblindstudie.
Z. Gastroenterol. 17, 583 (1979)

Hammer, R., G. Bozler, A. Zimmer et al.:
Pharmakokinetik und Metabolismus von LS 519-Cl₂ (Pirenzepin)
beim Menschen.
Therapiewoche 27, 1575 (1977)

Hammer, R. und F.W. Koss:
Pharmakokinetik an Tier und Mensch nach oraler und
parenteraler Gabe von Pirenzepin. pp. 53.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelfing 1979

Hammer, R., C.P. Berrie, N.J.M. Birdsall, et al.:
Pirenzepine distinguishes between different subclasses
of muscarinic receptors.
Nature 283, 90 (1980)

Hanrath, R.-D., W.-P. Fritsch, T. Scholten et al.:
Maximale Magensäuresekretion unter Pentagastrinzufuhr
in physiologischer Dosierung und gleichzeitiger Schein-
fütterung.
88. Tagung Dtsch. Ges. inn. Med. (1982)

Hansem, L.E., and P. Torjisen:
Radioimmunoassay of secretin in human plasma.
Scand. J. Gastroenterol. 12, 481 (1977)

Hansky, J., C. Soveny, and M.G. Korman:
Effect of secretin on serum gastrin as measured by
immunoassay.
Gastroenterology 61, 62 (1971a)

Hansky, J., M.G. Korman, C. Soveny, et al.:
Radioimmunoassay of gastrin studies in pernicious anemia.
Gut 12, 97 (1971b)

Hare, J.R., J.R. Hearn, L.E. Martin, et al.:
Radioligand binding studies using ³H-cimetidine und
³H-ranitidine.
Brit. J. Pharmacol. 1982 (in press)

Harty, R.F., D.G. Maico, and J.E. McGuigan:
Role of calcium in antral gastrin release.
Gastroenterology 80, 491 (1981)

Harvald, B., and M. Hauge:
A catamnestic investigation of Danish twins.
Acta genet. 8, 287 (1958)

Hausamen, T.-U., W.-P. Fritsch, W. Rick et al.:
Extragastrische Gastrinfreisetzung bei Normalpersonen
und bei Patienten mit Ulcus duodeni bzw. Magenteilresektion
nach Billroth I.
Z. Gastroenterol. 12, 265 (1974)

Hausamen, T.-U., W.-P. Fritsch und T. Scholten:
Intermedizinische Aspekte zur Ulkuschirurgie.
Dtsch. Ärzteblatt 73, 3239 (1976)

Hausamen, T.-U., W.-P. Fritsch, T. Scholten et al.:
Behandlung peptischer Ulcera beim Zollinger-Ellison-
Syndrom mit Histamin- H_2 -Rezeptor Antagonisten.
Dtsch. med. Wschr. 102, 1709 (1977)

Heller, G., M. Neubauer, P.H. Althoff et al.:
Die Wirkung von Pirenzepin auf die Magensekretion
und die Ausschüttung gastrointestinaler Hormone. pp. 128.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Henn, R., S. Selcon, J. Isenberg, et al.:
Experience with synthetic secretin in treatment of
duodenal ulcer.
Clin. Res. 23, 98A (1975)

Henning, N. und L. Norpoth:
Untersuchungen über die sekretorische Funktion des
Magens während des nächtlichen Schlafes.
Arch. f. Verdauungskrankheiten 53, 64 (1933)

Hirschowitz, B.I., and G. Sachs:
Atropine inhibition of insulin-, histamine-, and penta-
gastrin-stimulated gastric electrolyte and pepsin
secretion in the dog.
Gastroenterology 56, 693 (1969)

Höj, L., J.J. Holst, and S.J. Rune:
A trial of exogenous secretin in the treatment of
duodenal ulcer pain.
Scand. J. Gastroenterol. 8, 279 (1973)

Holtermüller, K.-H., R.S. Goldsmith, G.W. Sizemore, et al.:
Dissociation of gastric acid and serum gastrin responses
to intraluminal calcium in man: influence of calcitonin
and parathyroid hormone.
Gastroenterology 67, 1101 (1974)

Holtermüller, K.-H., E. Bohlen, M. Castro et al.:
Überlegungen zur Therapie mit Antacida.
Med. Klinik 72, 1229 (1977)

Holtermüller, K.-H.:
Renaissance der Antacida.
Dtsch. Ärzteblatt 76, 3117 (1979)

Hoppe, B., W.-P. Fritsch, T. Scholten et al.:
Vergleich der stimulierenden Wirkung von natürlichem und
synthetischem Sekretin auf die exokrine Sekretion des
Pankreas.
Z. Gastroenterol. 18, 625 (1980)

Hotz, J.:

Übersicht: Cimetidin. Wirkungsweise und klinische Wirksamkeit bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen.
Z. Gastroenterol. 18, 353 (1980)

Hotz, J.:

Ulkusleiden - Wie konservativ behandeln, wann operieren?
Klinikerzt 10, 1276 (1981)

Hubel, K.A.:

secretin: a long progress note.
Gastroenterology 62, 318 (1972)

Hunt, R., R.P. Walt, R.A. Frost, et al.:

A comparison of ranitidine with cimetidine in the maintenance treatment of duodenal ulcer.
Symposium: The clinical use of ranitidine.
London, Oct. 8. - 8. (1981)

Hurwitz, A., R.G. Robinson, and W.F. Herrin:

Prolongation of gastric emptying by oral propantheline.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 206 (1977)

Ippoliti, A.F., R.A.L. Sturdevant, J.I. Isenberg, et al.:
Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer.

Gastroenterology 74, 393 (1978)

Isenberg, J.I., and M.C. Grossman:

Comparison of subcutaneous and intravenous secretin in man.
Gastroenterology 56, 88 (1969)

Isenberg, J.I., J.H. Walsh, E. Passaro, et al.:

Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison-syndrome.
Gastroenterology 62, 626 (1972)

Isenberg, J.I., M.I. Grossman, V. Maxwell, et al.:

Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer.
J. Clin. Invest. 55, 330 (1975)

Isenberg, J., C.T. Richardson, and J.S. Fordtran:

Pathogenesis of peptic ulcer. pp. 792

In: Sleisenger, M.H., and J.S. Fordtran (eds.): Gastrointestinal disease.

W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto 1978b

Isenberg, J.I.:

Gastric secretion in ulcer disease. pp. 243

In: Holtermüller, K.-H., and J.-R. Malagelada (eds.):

Advances in ulcer disease.

Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Ivey, K.J.:

Anticholinergics: Do the work in peptic ulcer?
Gastroenterology 68, 154 (1975)

Jaffe, J.M.:

Effect of propantheline on nitrofurantoin absorption.
J. Pharmaceut. Sciences 64, 1229 (1975)

Jaup, B.H.:

Studies on the mode of action of pirenzepine in man with special reference to its anticholinergic muscarinic properties.

Scand. J. Gastroent. 16 (Suppl. 68) (1981)

Jennewein, H.M.:

Pharmakologische Unterschiede zwischen Pirenzepin und Atropin. pp. 41.

In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.

Demeter, Gräfelting 1979

Jirasek, V.:

Hereditary factors in the etiology of peptic ulcer.
Acta Univ. Carol. Med. 17, 383 (1971)

Johnson, H.D., A.H.G. Love, N.C. Rogers, et al.:

Gastric ulcer, blood group and acid secretion.

Gut 15, 402 (1964)

Johnson, D.:

Surgical options for the treatment of duodenal ulcer disease. pp. 493.

In: Holtermüller, K.H., J.-R. Malagelada (eds.): Advances in ulcer disease.

Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Kayasseh, L., K. Gyr, U. Keller, et al.:

Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage. A randomised controlled trial.

Lancet 1980/I, 844

Kett, K., E. Aadland, and A. Berstad:

Inhibition of gastric secretion in man with a new H₂-receptor antagonist, ranitidine.

Scand. J. Gastroenterol. 15, 249 (1980)

Klempa, I. und H.D. Becker:

Vagus-Gastrin-Magensekretion.

Georg Thieme-Verlag. Stuttgart 1977

Knutson, U., and L. Olbe:

Gastric acid response to sham feeding in the duodenal ulcer patients.

Scand. J. Gastroenterol. 8, 513 (1973)

König, W., R. Geiger, H. Wissmann, et al.:
Chemical and biological properties of porcine secretin
and secretin analogues modified in positions 3 and 4.
Gastroenterology 72, 797 (1977)

Konturek, S.J.:
The effect of secretin on gastric acid secretion and
peptic ulcers induced by pentagastrin in cats with
intact or resected duodenum.
Amer. J. Dig. Dis. 13, 874 (1968)

Konturek, S.J., J. Biernat, and T. Grezelec:
Inhibition by secretin of the gastric acid response
to meals and to pentagastrin in duodenal ulcer patients.
Gut 14, 842 (1973)

Konturek, S.J., J. Biernat, and J. Olesky:
Serum gastrin and gastric acid responses to meals at
various pH-levels in man.
Gut 15, 526 (1974)

Konturek, S.J., W. Obtulowicz, N. Kwiecien, et al.:
Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition
of histamine, sham-feeding, and meal-induced gastric
secretion in duodenal ulcer patients.
Gut 21, 181 (1980)

Krag, E.:
Long term prognosis in medical treatment of peptic
ulcer.
Acta med. Scand. 180, 657 (1966)

Krause, U.:
Long term results of medical and surgical treatment of
peptic ulcer.
Acta chir. Scand. Suppl. 310, 1 (1963)

Kremer, K.:
Standpunkte. Konservative und chirurgische Ulkustherapie.
Dtsch. med. Wschr. 103, 581 (1978)

Lagerlöf, H.U.:
Pancreatic function and pancreatic disease studied
by means of secretin.
Acta med. Scand. Suppl. 128, 1 (1942)

Lam, S.K., J.I. Isenberg, D. Hogan, et al.:
Effect of neutral and acid meals on gastric acid
secretion (GAS), duodenal acid load (DAL) and gastric
emptying (GE) in duodenal ulcer (DU) and normals
(N) (Abstract).
Gastroenterology 76, 1178 (1979)

Lam, S.K., and G.B. Ong:
Relationship of postprandial serum gastrin response to sex,
body weight, blood group status, familial dyspepsia,
duration and age of onset of ulcer symptoms in duodenal ulcer
Gut 21, 528 (1980a)

Lam, S.K., J.I. Isenberg, M.I. Grossman, et al.:
Gastric acid secretion is abnormally sensitive to endogenous
gastrin released after peptone test meal in duodenal ulcer
patients.
J. Clin. Invest. 65, 555 (1980b)

Lamers, C.B.H., and J.H.M. von Tongeren:
Comparative study of the value of the calcium, secretin,
and meal stimulated increase in serum gastrin to the diagnosis
of the Zollinger-Ellison-syndrome.
Gut 18, 128 (1977)

Lanciault, G.C., G. Bonoma, G. Karreman, et al.:
Kinetics of gastrin release and degradation in response
to electrical vagal stimulation in the dog.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 142, 740 (1973)

Lanciault, G.C., J.E. Shaw, J. Urquhart, et al.:
Response of the isolated perfused stomach of the dog to
electrical vagal stimulation.
Gastroenterology 68, 294 (1975)

Landecker, K.D., E.M. McCallum, D.I. Fure, et al.:
Effect of sodium amylosulphate and the healing of
duodenal ulcer.
Gastroenterology 71, 723 (1976)

Langman, M.J.S.:
Blood groups and alimentary disorders.
Clin. Gastroenterol. 2, 497 (1973)

Langman, M.J.S., D.A. Henry, G.D. Bell, et al.:
Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer.
Brit. med. J. 1980/I, 473

Lankisch, P.G., and W. Creutzfeld:
Effect of synthetic and natural secretin on the function
of the exocrine pancreas in man.
Digestion 22, 61 (1981)

Larsson, L.I.:
Peptide secretory pathways in GI-tract: cytochemical
contributions to regulatory physiology of the gut.
Am. J. Physiol. 239, 6237 (1980)

Lefebvre, P.J., A.S. Luyckx, and A.H. Brassinne:
Vagal stimulation and its role in eliciting gastrin but
not glucagon release from the isolated perfused dog stomach.
Gut 19, 185 (1978)

Lehnert, P., H. Stahlheber, M.M. Forell, et al.:
Bestimmung der Halbwertszeit von Sekretin.
Klin. Wschr. 47, 1200 (1969)

Leithold, M. und R. Engelhorn:
Pharmakologische Prüfung der magensekretionshemmenden
Wirkung von LS 519.
Therapiewoche 27, 1517 (1977a)

Leithold, M. und R. Engelhorn:
Pharmakologische Untersuchungen über die antiulcerative
Wirkung von LS 519.
Therapiewoche 27, 1532 (1977b)

Leithold, M., R. Engelhorn, H. Ballhause et al.:
Allgemeine pharmakodynamische Eigenschaften des Sekretions-
und Ulkushemmers LS 519.
Therapiewoche 27, 1551 (1977c)

Leube, van, W.O.:
106. Sitzung
Phys. Med. Soc. Erlangen (1871)

Levant, J.A., J.H. Walsh, and J.I. Isenberg:
Stimulation of gastric secretion and gastrin release by
single oral doses of calcium carbonate in man.
N. Engl. J. Med. 289, 555 (1973)

Levin, E., J.B., Kirsner, W.L. Palmer, et al.:
The variability and periodicity of the nocturnal gastric
secretion in normal individuals.
Gastroenterology 10, 939 (1948a)

Levin, E., J.B. Kirsner, W.L. Palmer, et al.:
A comparison of the nocturnal gastric secretion in patients
with duodenal ulcer and in normal individuals.
Gastroenterology 10, 952 (1948b)

Levin, E., J.B., Kirsner, and W.L. Plamer:
The continuous twelve hour nocturnal gastric secretion
in normal individuals and in patients with duodenal
ulcer after 24-hour fast.
Gastroenterology 15, 454 (1950)

Levin, E., J.B. Kirsner, and W.L. Palmer:
A simple measure of gastric secretion in man. Comparison
of one-hour basal secretory histamine secretion and
twelve-hour nocturnal gastric secretion.
Gastroenterology 19, 88 (1951)

Levine, R.A.:
Regulation of gastric secretory functions: a critical
over-view. pp. 229.
In: Holtermüller, K.-H., and J.R. Malagelada (eds.):
Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Levy, M.:

Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease.

N. Engl. J. Med. 290, 1158 (1974)

Littman, A.:

The veterans administration cooperative study on gastric ulcer.

Gastroenterology 61, 567 (1971)

Londong, W., V. Londong, R. Prechtel et al.:

Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkung auf Peptone-stimulierte Säuresekretion und Serumgastrin beim Menschen. pp. 75.

In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.

Demeter, Gräfelting 1979

Londong, W., V. Londong, R. Prechtel, et al.:

Interactions of cimetidine and pirenzepine on peptone-stimulated gastric acid secretion in man.

Scand. J. Gastroenterol. 15 (Suppl. 66), 103 (1980)

Londong, W., V. Londong, C. Ruthe, et al.:

Complete inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by combined application of pirenzepine and ranitidine.

Gut 22, 542 (1981)

Lorenz, W., H. Troidl, H. Barth, et al.:

Stimulus-secretion coupling in the human and canine stomach: Role of histamine. pp. 177.

In: Case, R.M., and H. Goebell (eds.): Stimulus secretion coupling in the gastrointestinal tract.

MTP Press Lancaster 1975

Lorenz, W., K. Mohri, H.-J. Reimann, et al.:

Intramucosal mechanisms: relevance of the mast cell concept. pp. 176.

In: Holtermüller, K.-H., and J.R. Malagelada (eds.): Advances in ulcer disease.

Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Malagelada, J.R., G.F. Longstreth, W.H.J. Summerskill, et al.:

Measurements of gastric functions during digestion of ordinary solid meals in man.

Gastroenterology 70, 203 (1976)

Malagelada, J.R.:

Pathophysiology of duodenal ulcer.

Scand. J. Gastroenterol. 14 (Suppl. 55), 39 (1979)

Malagelada, J.R., and J.R. Larach:

Gastric motor function in ulcer disease.

In: Holtermüller, K.-H., and J.R. Malagelada (eds.):

Advances in ulcer disease.

Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Malchow, H., K.-F. Sewing, M. Albinus et al.:
Cimetidin in der stationären Behandlung des peptischen
Ulkus.
Dtsch. med. Wschr. 103, 149 (1978)

Manninen, V., A. Apajalahti, J. Melin, et al.:
Altered absorption of digoxin in patients given propantheline
and metoclopramide.
Lancet 1973/I, 398

Matthew, W.B., and L.R. Dragstedt:
The etiology of gastric and duodenal ulcers.
Surg. Gynec. Obstet. 55, 265 (1932)

Mayer, G., R. Arnold, G. Feurle, et al.:
Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin
and gastric acid secretion on control subjects and duodenal
ulcer patients.
Scand. J. Gastroenterol. 9, 703 (1974)

McCarthy, D.M.:
Report on the United States experience with cimetidine in
Zollinger-Ellison-syndrome and other hypersecretory states.
Gastroenterology 74, 453 (1978)

McConnel, R.B.:
Peptic ulcer: Early genetic evidence-families, twins and
markers. pp. 31.
In: Rotter, J.I., I.M. Samloff, and D.L. Rimoim (eds.):
The genetics and heterogeneity of common gastrointestinal
disorders.
Academic Press, New York 1980

McGuigan, J.E., and W.L. Trudeau:
Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin
in the serum of patients with pancreatic tumors of the
Zollinger-Ellison variety.
New Engl. J. Med. 278, 1308 (1968)

Mendeloff, A.I.:
What has been happening to duodenal ulcer?
Gastroenterology 67, 1020 (1974)

Mignon, M., T. Vallot, J.P. Galmiche, et al.:
Interest of a combined antisecretory treatment, cimetidine
and pirenzepine, in the management of severe forms of
Zollinger-Ellison-syndrome.
Digestion 20, 56 (1980)

Milton-Thompson, G.J., J.G. Williams, D.J.A. Jenkins, et al.:
Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer
by one oral dose of metiamide.
Lancet 1974/I, 693

- Monson, R.R.:
Familial factors in peptic ulcer, the occurrence of ulcer in relatives.
Amer. J. Epidemiol. 91, 453 (1970)
- Moore, J.G., and H. Wolfe:
The relation of plasma gastrin to the circadian rhythm of gastric acid secretion in man.
Digestion 9, 97 (1973)
- Mourant, A.E., A.C. Kopec, and K. Domaniewska-Sobczank:
Blood groups and disease: A study of associations of diseases with blood groups and other polymorphisms.
Oxford University Press, Oxford 1978
- Müller, J.E.:
Ausarbeitung eines radioimmunologischen Bestimmungsverfahrens zur Messung des Serumgastrinspiegels.
Dissertation, Düsseldorf 1973
- Müller, J.E., T. Scholten, H.-J. Hengels et al.:
Sekretin-Radioimmunoassay: Plasmasekretin nach peroraler Gabe von Salzsäure und einer Testmahlzeit.
33. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Hamburg 28.-30.9.1978
- Müller, J.E., W.-P. Fritsch, K.-J. Hengels et al.:
Plasma-Sekretin und Gastrin sowie Bikarbonatsekretion nach Depot-Sekretin.
XI. Int. Kongr. f. Gastroenterologie-A.S.N.E.M.G.E. - Hamburg 8. - 13. Juni 1980
- Mutt, V., and J.E. Jorpes:
Secretin: Isolation and determination of structure.
Proc. of the Fourth Int. Symp. on the Chemistry of Natural Products, Stockholm 1966
- Myren, J., T. Lygen, S. Skrede, et al.:
Gastric secretion and parietal cells I.
Gastroenterologia (Basel) 99, 319 (1963)
- Nicol, B.M.:
Control of gastric acidity in peptic ulcer.
Lancet 1939/II, 881
- Nimmo, J., R.C. Heading, P. Tothill, et al.:
Pharmacological modification of gastric emptying: Effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption.
Brit. Med. J. 1973/I, 587
- Norris, D.B., T.J. Rising, S.E. Warrander, et al.:
³H-cimetidine binding in guinea pig gastric mucosa.
Brit. J. Pharmacol. (1982, in press)

Novis, B.H., I.N. Marks, S. Bank, et al.:
The relation between gastric acid secretion and body
habitus, blood groups, smoking and the subsequent
development of dyspepsia in duodenal ulcer.
Gut 14, 107 (1973)

Olbe, L.:
Neutral regulation of gastric acid secretion.
In: Holtermüller, K.-H., and J.R. Malagelada (eds.):
Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Oselladore, D.:
Doppelblindstudie mit Pirenzepin beim Ulcus duodeni
und Ulcus ventriculi. pp. 185.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Overbeck, G. und D. Beckmann:
Wirkung institutioneller Einflüsse bei der Entstehung
der Ulkuskrankheit.
Münch. med. Wschr. 114, 2107 (1972)

Panigel, M.:
Behandlung des Ulcus duodeni: zweimal 400 mg Cimetidin
pro Tag ausreichend wirksam.
Med. Klinik 75, 453 (1981)

Parsons, M.E.:
The antagonism of histamine H₂-receptors in vitro and in
vivo with particular reference to the actions of cimetidine.
pp. 13.
In: Burland, W.L., and M.A. Simkins (eds.): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

Passaro, E., N. Basso, and J.H. Walsh:
Calcium challenge in the Zollinger-Ellison-syndrome.
Surgery 72, 60 (1972)

Peden, N.R., J.H.B. Saunders, and K.G. Wormsley:
Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal
gastric secretion by ranitidine.
Lancet 1979a/I, 690

Peden, N.R., D.A. Richards, J.H.B. Saunders, et al.:
Pharmacologically effective plasma concentrations of
ranitidine.
Lancet 1979b/II, 199

Preshaw, R.M.:
Gastric acid output after sham feeding and during release
or infusion of gastrin.
Am. J. Physiol. 219, 1409 (1970)

Peter, P., K. Kiene, J.J. Gonvers et al.:
Cimetidin in der Behandlung des Ulcus duodeni. Ergebnisse
einer Doppelblindstudie bei ambulant behandelten Patienten.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1163 (1978)

Petersen, H., T. Solomon, M.I. Grossman:
Effect of chronic pentagastrin, cholecystokinin and
secretin on pancreas of rats.
Am. J. Physiol. 234, E 286 (1978)

Peterson, W.L., R.A.L. Sturdevant, H.D. Frankl, et al.:
Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen.
N. Engl. J. Med. 297, 341 (1977)

Peterson, W.L., C. Barnett, M. Feldman, et al.:
Reduction of 24-hour gastric acidity with combination
drug therapy in patients with duodenal ulcer.
Gastroenterology 77, 1015 (1979)

Popielski, L.:
ß-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte. I.
ß-Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrösen.
Pflügers Arch. 178, 214 (1920)

Pounder, R.E., J.G. Williams, G.J. Milton-Thompson, et al.:
24-hour control of intragastric acidity by cimetidine
in duodenal ulcer patients.
Lancet 1975/II, 1069

Pounder, R.E., R.H. Hunt, S.H. Vincent, et al.:
24-hour intragastric acidity and nocturnal acid secretion
in patients with duodenal ulcer during oral administration
of cimetidine and atropine.
Gut 18, 85 (1977)

Raptis, S., H.C. Dollinger, L. v. Berger, et al.:
Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin
release in man.
Digestion 13, 15 (1978)

Rayford, P.L., H.V. Villar, D.D. Reeder, et al.:
Effect of GIP and VIP on gastrin release and gastric
secretion.
Physiologist 17, 319 (1974)

Rayford, P.L., P.J. Curtis, H.R. Fender, et al.:
Radioimmunoassay measurement of disappearance half-time
of secretin in dogs.
Surg. Forum 26, 385 (1975)

Reeder, D.D., H.D. Becker, and J.C. Thompson:
Effect of intravenously administered calcium on serum
gastrin and gastric secretion in man.
Surg. Gynec. Obstet. 138, 847 (1974)

Rhodes, J., and C. V. Prestwich:
Acidity at different sites in the proximal duodenum of
normal subjects and patients with duodenal ulcer.
Gut 7, 509 (1966)

Richardson, C.T., B.A. Bailey, J.H. Walsh, et al.:
The effect of an H_2 -receptor antagonist on food-stimulated
acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in
patients with duodenal ulcers.
J. Clin. Invest. 55, 536 (1975a)

Richardson, C.T., and J.S. Fordtran:
Treatment of Zollinger-Ellison-syndrome with a histamine
 H_2 -receptor antagonist (metiamide).
Gastroenterology 68, 972 (1975b)

Rick, W.:
Laboratoriumsdiagnostik der Verdauungs- und Resorptions-
störungen. pp. 60.
In: Rick, W., K. Heinkel, H. Schmidt und K. Sickinger (Hrsg.)
Störungen der Verdauung und Resorption.
Wissenschaftliche Berichte 6. E. Merck, Darmstadt 1971

Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York 1974

Romankiewicz, J.A., and M.M. Reidenberg:
Der gegenwärtige Erkenntnisstand über die Behandlung
peptischer Krankheiten mit Cimetidin.
Internist 22, 762 (1981)

Roth, H.P.:
The peptic ulcer personality.
Arch. Int. Med. 96, 32 (1955)

Rothmund, M. und P.K. Wagner:
Wirkung von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen
aus gastroduodenalen Ulcera und Erosionen.
Dtsch. med. Wschr. 107, 245 (1982)

Rotter, J.I., and D.L. Rimoïn:
Peptic ulcer disease - a heterogenous group of disorders?
Gastroenterology 73, 604 (1977)

Rotter, J.I., G.M. Petersen, I.M. Samloff, et al.:
Genetic heterogeneity of familial hyperpepsinogenemic
I and normopepsinogenemic I duodenal ulcer disease.
Ann. Int. Med. 91, 372 (1979a)

Rotter, J.I., R. Rubin, J.H. Meyer, et al.:
Rapid gastric emptying - an inherited pathophysiological
defect in duodenal ulcer?
Gastroenterology 76, 1229 (1979b)

Rotter, J.I., J.Q. Sones, J.M. Samloff, et al.:
Duodenal ulcer disease associated with elevated serum
pepsinogen I - an inherited autosomal dominant disorder.
N. Engl. J. Med. 300, 63 (1979c)

Rotter, J.I.:
Peptic ulcer disease - more than one gene, more than one
disease. pp. 1
In: Steinberg, A.G., A.G. Bearn, A.G. Motulsky, et al. (eds.)
Progress in medical genetic, New Series, Vol. IV.
Saunders, Philadelphia 1980

Rune, S.J.:
pH in the human duodenum.
Digestion 8, 261 (1973)

Saccomani, G., H.E., Helander, S. Crago, et al.:
Immunological studies of gastric (H^+ + K^+) - ATPase.
J. Cell Biol. 23, 271 (1979)

Sachs, L.:
Angewandte Statistik.
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York (1978)

Sachs, G., D.K. Kasbekar, and T. Berglindh:
The mechanism of action of pirenzepine on gastric secretion.
pp. 18.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung
des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979

Sachs, G., T. Berglindh, E. Rabon, et al.:
Intracellular mechanisms of acid secretion. pp. 139.
In: Holtermüller, K.-H, J.R. Malagelada (eds.): Advances
in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980

Saffouri, B., G.C. Wur, K.N. Bitas, et al.:
Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach:
functional linkage of antral peptides.
Am. J. Physiol. 238, G 495 (1980)

Saunders, J.H.B., J.M. Cargill, K.G. Wormsley:
Effects of cimetidine and poldine on nocturnal gastric
secretion in duodenal ulcer.
Digestion 15, 452 (1977)

Schacht, U., W.-P. Fritsch, P. Rumpf et al.:
Stimulation der H^+ -Sekretion und des Serumgastrins durch
intraoperativen elektrischen Vagusreiz vor und nach
proximal selektiver Vagotomie.
Dtsch. med. Wschr. 102, 894 (1977)

Schade, R.R., R.M. Donaldson:
How physicians use cimetidine.
N. Engl. J. Med. 304, 1281 (1981)

Schaffalitzky de Muckadell, O.B., J. Fahrenkrug, and S.J. Rune:
Physiological significance of secretin in the pancreatic
bicarbonate secretion. I. Responsiveness of the secretin-
releasing system in the upper duodenum.
Scand. J. Gastroenterol. 14, 79 (1979a)

Schaffalitzky de Muckadell, O.B., J. Fahrenkrug, P. Matzen,
et al.:
Physiological significance of secretin in the pancreatic
bicarbonate secretion II. Pancreatic bicarbonate response
to a physiological increase in plasma secretin concentration.
Scand. J. Gastroenterol. 14, 85 (1979b)

Scheurer, U., L. Witzel, F. Halter, et al.:
Gastric and duodenal ulcer under placebo-treatment.
Gastroenterology 72, 838 (1977)

Schiller, K.F.R.:
Comparison of ranitidine versus cimetidine: UK data
Symposium: The clinical use of ranitidine.
London, Okt. 8. - 9., 1981

Schleyerbach, R., M. Classen, L.J. Caldwell, et al.:
A long-acting secretin preparation: The effect on pancreatic
secretion in dogs and on pentagastrin peptic ulcer in cats
Acta Hepato-Gastroenterol. 20, 428 (1973)

Schmidt-Wilcke, H.A., U. Haake, and E.O. Riecken:
Investigations on the relationship between maximal acid
output and parietal cells in gastric mucosal biopsies
with special reference to duodenal ulcer.
Acta Hepato-Gastroenterol. 21, 297 (1974)

Scholten, T., U. Rehlinghaus, W.-P. Fritsch et al.:
Zur Gastrinfreisetzung durch kalziumhaltige Antazida.
Med. Welt 27 (N.F.), 1332 (1976a)

Scholten, T., W.-P. Fritsch, T.-U. Hausamen, et al.:
Treatment of duodenal ulcer with a long-acting synthetic
secretin.
Gastroenterology 72, A-13/823 (1977)

Scholten, T., W.-P. Fritsch, F. Hagenmüller et al.:
Die Behandlung des Ulcus duodeni mit synthetischem Depot-
Sekretin - eine Doppelblindstudie.
(in Vorbereitung)

Schöön, I.M., and L. Olbe:
Inhibitory effect of cimetidine on gastric acid secretion
vagally activated by physiological means in duodenal ulcer
patients.
Gut 19, 27 (1978)

Schultheiss, H.R., St. Perren und M. Allgöwer:
Elektrische Reizung der Vagusäste und intragastrische Druck-
messungen beim Hund.
Helvetica Chir. Acta 36, 328 (1969)

Schwartz, K.:

Über penetrierende Magen- und Jejunumgeschwüre.
Beitr. Klin. Chir. 67, 96 (1910)

Semb, L.S., A. Berstad, J. Myren, et al.:

A double-blind multicenter cooperative study of cimetidine and placebo in short term treatment of active duodenal ulcer ulceration. pp. 248.

In: Burland, W.L., M.A. Simkins (eds.): Cimetidine.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford 1977

Sewing, K.F., A. Gillian, H. Malchow:

Dose related inhibition of pentagastrin-stimulated secretion by ranitidine and cimetidine.

Drug. Symp. on Ranitidine. European Congr. of Gastrointestinal Endoscopy, Hamburg 14. Juni 1980

Sewing, K.F.:

Pharmacodynamics and kinetics of ranitidine in man.
Symposium: The clinical use of ranitidine.
London, 8. - 9. Oct. 1981a

Sewing, K.F., A. Gillian, H. Malchow:

Dose related inhibition of pentagastrin-stimulated secretion by ranitidine and cimetidine.

Scand. J. Gastroenterol. 16 (Suppl. 69), 45 (1981b)

Siewert, J.R., A.L. Blum:

Prinzipien operativer Therapie. Problemstellung. pp. 158.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg.): Ulcus - Therapie.
Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York 1978

Simon, B. und H. Kather:

Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Magensekretion durch Ranitidin.

Dtsch. med. Wschr. 104, 1676 (1979)

Simon, B., P. Müller, H.G. Dammann, et al.:

Adverse effect of cimetidine and H₂-receptor blockade.
Symposium: The clinical use of ranitidine.

London, Oct. 8. - 9. 1981

Soares, E.C., S. Zaterka, J. Walsh:

Acid secretion and serum gastrin at graded intragastric pressures in man.

Gastroenterology 72, 676 (1977)

Soll, A.H.:

The actions of secretagogues on oxygen uptake by isolated mammalian parietal cells.

J. Clin. Invest. 61, 370 (1978a)

Soll, A.H.:

The interaction of histamine with gastric and carbamylcholine on oxygen uptake by isolated mammalian cells.

J. Clin. Invest. 61, 381 (1978b)

Soll, A.H.:

Three-way interactions between histamine, carbachol, and gastrin on aminopyrine uptake by isolated canine parietal cells.

Gastroenterology 74, 1146 (1978c)

Soll, A.H., M.I. Grossman:

Regulation of parietal cell function. pp. 164.

In: Holtermüller, K.-H., J.R. Malagelada (eds.):

Advances in ulcer disease.

Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980a

Soll, A.H.:

Secretagogue stimulation of ¹⁴C-aminopyrine accumulation by isolated canine parietal cells.

Am. J. Physiol. 238, G, 366 (1980b)

Solomon, T., H. Petersen, J. Elashoff, et al.:

Actions and interactions of coerulein and secretin on pancreatic size and composition in rats.

Am. J. Physiol. 238, 634 (1980)

Sonnenberg, A., W. Hunzinger, H.R. Koelz, et al.:

Stimulation of endogenous cyclic AMP (c-AMP) in isolated gastric cells by histamine and prostaglandin.

Acta physiol. Scand. Special Suppl., 307 (1978)

Sonnenberg, A., T. Berglindh, M.J.M. Lewin, et al.:

Stimulation of acid secretion in isolated gastric cells. pp. 33

In: Rosselin, G., P. Fromageot, and S. Bonfils (eds.):

Hormone receptors in digestion and nutrition.

Elsevier/North Holland, Biomedical Press 1979

Sonnenberg, A., S.A. Müller-Lissner, E. Vogel, et al.:

Predictors of duodenal ulcer healing and relapse.

Gastroenterology 81 1061 (1981)

Stacher, G., H. Steininger, P. Bauer et al.:

Die Wirkung von intramuskulärem Pirenzepin, Atropin und Placebo auf die Mahlzeit-stimulierte Motilität des Kolons. Eine Doppelblindstudie.

In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.

Demeter, Gräefelfing 1979

Stadil, F., J.E. Rehfeld:

Hypoglycemic release of gastrin in man.

Scand. J. Gastroenterol. 7, 509 (1972)

Stadil, F.:

Gastrin and insulin hypoglycaemia. A review of studies in gastrin and hypoglycaemic release of gastrin in man.

Scand. J. Gastroenterol. 9 (Suppl. 23), 1 (1974a)

Stadil, F., J.F. Rehfeld:

Gastrin response to insulin after selective, highly selective and truncal vagotomy.

Gastroenterology 66, 7 (1974b)

- Stenquist, B.:
Studies on vagal activation of gastric acid secretion in man.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 465 (1979a)
- Stenquist, B, G. Nilsson, J.F. Rehfeld, et al.:
Plasma gastrin concentrations following sham feeding in duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroenterol. 14, 305 (1979b)
- Stockbrügger, R., B. Jaup, D. Dotevall, et al.:
Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine in man. pp. 66.
In: Blum, A.L. und R. Hammer (Hrsg.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Demeter, Gräfelting 1979
- Straus, E., C.D. Gerson, and R.S. Yalow:
Hypersecretion of gastrin associated with short bowel syndrome.
Gastroenterology 66, 175 (1974)
- Ström, M., R. Gotthard, G. Bodemar, et al.:
Anticholinergics in the treatment of ulcer disease. pp. 395.
In: Holtermüller, K.-H., J.R. Malagelada (eds.): Advances in ulcer disease.
Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980
- Susser, M.:
Causes of peptic ulcer: a selective epidemiological review.
J. chron. Dis. 20, 435 (1967)
- Tansy, M.F., R.C. Mackowiak, and M.H.F. Friedman:
Influence of stimulation of the central end of the vagus nerve on gastric secretion.
Surg. Gynec. Obstet. 127, 259 (1968)
- Tatsuata, M., I. Itoh, S. Okuda, et al.:
Inhibition of gastric secretion by pirenzepine (LS 519) in treatment of gastric ulcer.
Scand. J. Gastroenterol. 16, 269 (1981)
- Theisinger, W., G. Spilker und M. Bader:
Verhütung von Streß-Ulcera mit synthetischem Depot-Sekretin.
Med. Klin. 76, 291 (1981)
- Thjodleifsson, B., and K.G. Wormsley:
Gastric response to metiamide.
Brit. med. J. 1974/II, 304
- Thjodleifsson, B., and K.G. Wormsley:
Aspects of the effect of metiamide on pentagastrin-stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man.
Gut 16, 501 (1975)
- Thompson, J.C., D.D. Reeder, H.H. Burschmann, et al.:
Effect of secretin on circulating gastrin.
Ann. Surg. 176, 384 (1972)

Thompson, M.H., M. Albinus, E.L. Blair, et al.:
The interaction of cholinergic and histaminic blockades on
the parietal cell: therapeutic possibilities.
Brit. J. Surg. 62, 158 (1975)

Tracy, H.J., and R.A. Gregory:
Physiological properties of a series of synthetic peptides
structurally related to gastrin I.
Nature 204, 935 (1964)

Uvnäs, B.:
The part played by the pyloric region in the cephalic phase
of gastric secretion.
Acta physiol. Scand. 4 (Suppl. 13), 5 (1942)

Venables, C.W., J.G. Stephen, E.L. Blair, et al.:
Cimetidine in the treatment of duodenal ulceration and
the relationship of this therapy to surgical treatment. pp. 13.
In: Wastell, C., and P. Lance (eds.): Cimetidine.
Churchill Livingstone, Edinburgh 1978

Walan, A.:
Anticholinergics in the treatment of peptic ulcer.
Scand. J. Gastroenterol. 14 (Suppl. 55), 84 (1979)

Wallenstein, S.A., and A. C. Fischer:
The analysis of the two-period-repeated measurements cross-
over design with application to clinical trials.
Biometrics 33, 261 (1977)

Walsh, J.H., H.T. Debas, and M.I. Grossman:
Pure human big gastrin: Immunochemical properties,
disappearance half time, and acid stimulating action in dogs.
J. Clin. Invest. 54, 477 (1974)

Walsh, J.H., C.T. Richardson, and J.S. Fordtran:
pH dependence of acid secretion and gastrin release in
normal and ulcer subjects.
J. Clin. Invest. 55, 462 (1975)

Walsh, J.H., and S.K. Lam:
Physiology and pathology of gastrin.
Clinics in Gastroenterology 9, 567 (1980)

Walt, R.P., P.J. Male, J. Rawlings, et al.:
Comparison of the effects of ranitidine, cimetidine and
placebo on the 24-hour intragastric acidity and nocturnal
acid secretion in patients with duodenal ulcer.
Gut 22, 49 (1981a)

Walt, R.P., I.F. Trotman, R. Frost, et al.:
Comparison of twice-daily ranitidine with standard cimetidine
treatment of duodenal ulcer.
Gut 22, 319 (1981b)

Wastell, C.:
Editorial
Brit. Med. J. 1979/I , 641

Weiner, N.:
Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs.
pp. 120.
In: Goodman Gilman, A., L.S. Goodman, and A. Gilman (eds.):
The pharmaceutical basis of therapeutics. 6th Ed.
Macmillan Publ. Co., Inc. New York 1980

Weingart, J. und H. Kunert:
Kalzium-haltige Antazida und Ulcus duodeni-Heilung.
Fortschr. Med. 99, 278 (1981)

Wieck, H.H., A. Kallenberg, G. Liebler et al.:
Klinische Untersuchungen zur Psychosomatik der Ulkuskrankheit.
Neurologie 27, 133 (1959)

Wissenschaftliche Tabellen, Geigy
J.R. Geigy A.G., Pharma, Basel 1969

Wollin, A., A.H. Soll, and I.M. Samloff:
Actions of histamine, secretin and PGE₂ on cyclic AMP pro-
duction by isolated canine fundic mucosal cells.
Am. J. Physiol. 237, E 437 (1979)

Wollmuth, R.L.:
A false-positive secretin test.
Ann. Int. Med. 88, 718 (1978)

Woodings, E.P., G.T. Dixon, C. Harrison, et al.:
Ranitidine - A new H₂-receptor antagonist.
Gut 21, 187 (1980)

Wormsley, K.G., and M.I. Grossman:
Maximal histalog test in control subjects and patients
with peptic ulcer.
Gut 6, 427 (1965)

Wormsley, K.G.:
Response to duodenal acidification in man.
Scand. J. Gastroenterol. 5, 207 (1972a)

Wormsley, K.G.:
Response to duodenal acidification in man. IV. Effect on
gastric emptying.
Scand. J. Gastroenterol. 7, 631 (1972b)

Wormsley, K.G.:
The pathophysiology of duodenal ulceration.
Gut 15, 59 (1974)

Wormsley, K.G., E.D.S. Boyd, N.R. Peter, et al.:
Low-dose ranitidine in the prevention of recurrence
of duodenal ulcer.
Symposium: The clinical use of ranitidine.
London, 8. - 9. Oct., 1981

Wünsch, E., E. Jaeger, M. Deffner et al.:
Zur Synthese des Sekretins. IV. Reindarstellung des
synthetischen Sekretins.
Chem. Berichte 105, 2515 (1972)

Würsch, T.G., H. Hess, R. Walser et al.:
Die Epidemiologie des Ulcus duodeni.
Dtsch. med. Wschr. 103, 613 (1978)

Yalow, R.S., and S. A. Berson:
Radioimmunoassay of gastrin.
Gastroenterology 58, 1 (1971)

Danksagung

Herrn Professor Dr. G. Strohmeier, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik D, danke ich für das fördernde Interesse und die großzügige Unterstützung bei der hier bearbeiteten Fragestellung.

Herr Professor Dr. W. Rick, Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, hat mir durch zahlreiche Anregungen, insbesondere aber doch großzügige apparativ-technische Unterstützung sehr geholfen.

Für ihre Mitarbeit möchte ich den Doktoren J.-E. Müller, K.-J. Hengels und R.-D. Hanrath aus unserer Arbeitsgruppe an dieser Stelle Dank sagen.

Mein besonderer Dank gilt Fräulein Gerda Berti, ohne deren unermüdliche Hilfe die Vielzahl der zeitaufwendigen Sekretionsanalysen nicht durchführbar gewesen wären, sowie Frau A. Egen, die mir bei der Erstellung des Manuskriptes geholfen hat.

Herrn Professor Dr. W.-P. Fritsch gilt mein besonderer Dank für jahrelange Beratung, Freundschaft, Diskussion und kritische Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

